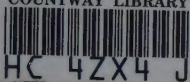


COUNTWAY LIBRARY



HC 4Z X4 J

5. 16. 26

Gesammelte Abhandlungen

über

Zuckerbildung in der Leber

von

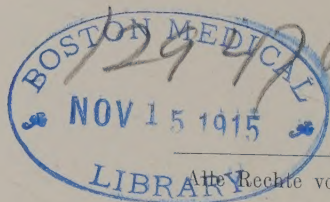
Prof. Dr. J. Seegen,

c. M. der kais. Academie der Wissenschaften in Wien.

Berlin 1904.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.



2—

Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichniss.

I. Beitrag zur Kenntniss der sacharificirenden Fermente (in Gemeinschaft mit Dr. F. Kratschmer). (Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XIV. 1877).	1
II. Ueber die Umwandlung von Glycogen durch Speichel- und Pankreasferment. (Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XIX. 1879)	14
III. Die Natur des Leberzuckers (in Gemeinschaft mit Dr. F. Kratschmer). (Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XXII. 1880)	36
IV. Ueber Zuckerbildung in der Leber. I. (In Gemeinschaft mit Dr. F. Kratschmer). (Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. XXII. 1880)	44
V. Ueber Zuckerbildung in der Leber. II. (In Gemeinschaft mit Dr. F. Kratschmer). (Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. XXIV. 1881)	69
VI. Die Einwirkung der Leber auf Pepton. (Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. XXV. 1881)	87
VII. Pepton als Material für Zuckerbildung in der Leber. (Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. XXVIII. 1882)	99
VIII. Zucker im Blute, seine Quelle und seine Bedeutung. (Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. XXXIV. 1884)	129
IX. Zur Umwandlung des Peptons durch die Leber. (Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. XXXVII. 1885)	161
X. Ueber Zucker im Blute mit Rücksicht auf Ernährung. I. (Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. XXXVII. 1885)	178
XI. Ueber Zucker im Blute mit Rücksicht auf Ernährung. II. (Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. XXXIX. 1886)	199
XII. Ueber die Fähigkeit der Leber, Zucker aus Fett zu bilden. (Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. XXXIX. 1886)	210
XIII. Beitrag zur Kenntniss der Umwandlung der Kohlehydrate im Magen und Darmcanal. (Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. XL. 1887)	221
XIV. Ueber Rückstauung des Leberblutes bei gehemmtem Abfluss durch die Lebervenen. (Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1887. No. 19)	231
XV. Ueber Zuckerbildung in der Leber und über den Einfluss der Chloroformnarkose auf dieselbe. (Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1887. No. 31 u. 32)	235
XVI. Der Einfluss von Chloroform, von Morphinum und von Curare auf Zuckerbildung und auf Zuckerumsetzung. (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1888. No. 14 u. 15)	244

XVII.	Zur Frage über den Umfang der zuckerbildenden Function in der Leber. (Centralbl. f. Physiol. vom 14. Nov. 1896, Heft 17)	250
XVIII.	Die Frage über den Umfang der zuckerbildenden Funktion in der Leber. (Centralbl. f. Physiol. vom 20. März 1897, Heft 26)	259
XIX.	Zur Frage über den Umfang der Zuckerbildung in der Leber. (Centralbl. f. Physiol. vom 20. Januar 1900, Heft 22)	271
XX.	Ueber eine Methode um minimale Mengen Zucker im Harn mit grösserer Bestimmtheit nachzuweisen. (Pflüger's Archiv für Physiol. Bd. V)	278
XXI.	Einige Bemerkungen über zwei neue Zuckerreactionen. (Centralblatt f. d. med. Wissenschaften. 1886. No. 44 u. 45)	284
XXII.	Zur Zuckerbestimmung im Blute. (Centralblatt f. Physiol. vom 19. Juli 1890, Heft 8)	290
XXIII.	Die Enteiweissung des Blutes zum Behufe der Zuckerbestimmung. (Centralblatt f. Physiol. vom 19. Nov. 1892, Heft 17)	297
XXIV.	Ueber eine neue Methode der Blutenteiweissung zum Behufe der Zuckerbestimmung. (Centrbl. f. Phys. vom 31. Dec. 1892, Heft 20)	306
XXV.	Ueber die Umsetzung von Zucker im Blut. (Centralblatt f. Physiol. 1891. Bd. V. No. 25 u. 26)	311
XXVI.	Ueber das Verhältniss des Zuckergehaltes im arteriellen und venösen Gefässsystem. (Centralbl. f. Physiol. 1893. Heft 12)	322
XXVII.	Ueber Chauveau's Versuche zur Bestimmung des Zuckerverbrauches im arbeitenden Muskel. (Centralbl. f. Physiol. 1894. Heft 13)	333
XXVIII.	Ueber die Einwirkung von Muskel und Blut auf Glycogen. (Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1887. No. 20 u. 21)	340
XXIX.	Die Kraftquelle für die Leistungen des tetanisirten Muskels. (Centralbl. f. Phys. vom 20. Okt. u. 3. Nov. 1894, Heft 15 u. 16)	345
XXX.	Muskulararbeit und Glycogenverbrauch. I. (Archiv f. Anatomie u. Physiologie. 1895)	361
XXXI.	Muskulararbeit und Glycogenverbrauch. II. (Archiv f. Anatomie u. Physiologie. 1896)	392
XXXII.	Muskulararbeit und Glycogenverbrauch. III. (Archiv f. Anatomie u. Physiologie. 1896)	421
XXXIII.	Ueber die Einwirkung der Asphyxie auf die glycogene Function der Leber. (Centralbl. f. Physiol. vom 11. Mai 1901, Heft 3 und Leyden-Festschrift 1901)	436
XXXIV.	Ueber Zuckerbildung in der in Alkohol aufbewahrten Leber. (Sitzungsbericht d. kais. Akademie der Wissensch. in Wien. Mathem.-naturw. Classe; Bd. CXI, Abth. III, Oktober 1902)	451
XXXV.	Ueber den Einfluss von Alkohol auf die diastatische Wirkung von Speichel- und Pancreasferment. (Sitzungsbericht d. kais. Akademie der Wissensch. in Wien. Mathem.-naturw. Classe; Bd. CXI, Abth. III, Oktober 1902)	470
XXXVI.	Ueber ein in der Leber gebildetes stickstoffhaltiges Kohlehydrat, welches durch Säure in Zucker umgewandelt wird. (Sitzungsberichte d. kais. Akademie der Wissensch. in Wien. Mathem.-naturw. Classe; Bd. CXII, Mai 1903)	473

Einleitung.

Als ich vor mehr als einem Jahre meinen 80. Geburtstag feierte, schrieb mir ein befreundeter, hochgeschätzter Physiologe, die Natur sei mir ein hohes Alter schuldig gewesen, damit ich die volle Würdigung meiner ungewöhnlich lange verkannt gebliebenen wissenschaftlichen Errungenschaften erleben konnte. Und ein französischer College, der auf dem Gebiete der Zuckerbildung im Thierkörper, zahlreiche und werthvolle Arbeiten ausgeführt hat, schrieb mir, ich habe das Schicksal eines „Vorläufers“ gehabt, der mit vielen herrschenden und oft klassischen Ansichten in Conflict geräth; jetzt sei mir das Glück beschieden, dass die Anderen mir nachgekommen sind und das von mir Gelehrte als richtig anerkennen. Und so könnte ich mich meines Triumphes freuen, wenn das alles, was liebenswürdige Freunde mir sagen, seine volle Richtigkeit hätte. Aber dem ist nicht so. Es ist zwar eine mächtige Wandlung in den Anschauungen der Physiologen eingetreten, aber sie ist noch lange nicht so allgemein, wie es im Interesse der Wahrheit zu wünschen wäre.

Es sind gerade 20 Jahre her, als ich zuerst durch eine grössere Zahl von Versuchen an Hunden ermittelt hatte, dass ausnahmslos die Lebern des frisch getödteten Thieres 0,4–0,6 % Zucker enthielten. Durch diese Erkenntniss löste ich mich zuerst aus dem Banne der Pavy'schen Irrlehre, dass die Zuckerbildung in der Leber eine postmortale Erscheinung sei und konnte für die grosse Entdeckung von Cl. Bernard über Zuckerbildung im Thierkörper als normale Leberfunction mit vollster Ueberzeugung eintreten. Ich hatte sogar einen dreifach grösseren Zuckergehalt in der dem Thiere im Momente des Todes und bei noch andauernder Herzthätigkeit entnommenen Leber gefunden, als Cl. Bernard, was nur auf eine bessere Methode der Zuckergewinnung zu be-

ziehen war. Mit diesen Versuchen eilte ich zu dem von mir hochverehrten Meister Karl Ludwig nach Leipzig. Er stand diesen Resultaten kühl und skeptisch gegenüber und meinte, der gefundene Zucker gehöre nicht der Leber an, sondern dem Blute, das in derselben vorhanden war. Kurz zuvor waren aus seinem Laboratorium sehr werthvolle Arbeiten von v. Mering und Bleile hervorgegangen und Letzterer hatte in einer Reihe von Versuchen, in welchen das Lebervenenblut möglichst rein aufgefangen wurde, einen weit grösseren Zuckergehalt gefunden, als im Portablute; und wiewohl es ihm zu denken gibt, dass dieses Resultat im Gegensatz steht zu jenem, bei welchem Pfortaderblut mit dem Blute der Lebervene, welchem Vena cava-Blut beigemischt war, verglichen war, kommt er doch zu dem überraschenden Schlusse, „dass die Leber nicht in nennenswerthem Maasse mindernd oder mehrend auf den von der Pfortader zugebrachten Zucker wirke.“ Der grosse Scharfblick des Meisters war getrübt durch die damals alle Physiologen Deutschlands beherrschende Anschauung Pavy's, dass die Zuckerbildung in der Leber ein postmortaler Vorgang sei; er hätte sonst den von mir in der Leber gefundenen Zucker nicht auf das in ihr befindliche Blut beziehen können, da der percentische Zuckergehalt dieses Blutes, welches nur einen kleinen Bruchtheil des untersuchten Leberstückes ausmachte, 10 mal und darüber grösser gewesen wäre als jener, der auf Grundlage der gefundenen Zuckermenge für die gesammte Leber berechnet war. Die Wandlung von damals auf heute ist wohl eine gewaltige, und heute dürfte es keinen einzigen deutschen Physiologen geben, für den die Zuckerbildung nicht eine normale physiologische Function der Leber wäre.

Dieser erste Lehrsatz meines wissenschaftlichen Baues gehört ausschliesslich Cl. Bernard an; und mir war es nur gegönnt, ihn durch zahlreiche, vielfach modificirte und an lebenden Thieren ausgeführte Versuche zu kräftigen und gegen jeden Angriff widerstandsfähig zu machen. Der zweite und der dritte Lehrsatz gehören ausschliesslich mir an. Ich hatte zuerst die grosse Menge des in der Leber gebildeten Zuckers nachgewiesen und ich hatte gefunden, dass, im Gegensatze zu Bernard, dieser Zucker nicht durch diastatische Fermente aus Glycogen entstehe.

Meine durch vielfache Beweise gestützten Lehrsätze lauteten:

1) Das Material für die Zuckerbildung sind die mit der Nahrung eingeführten Eiweisskörper und Fette; und

2) der in der Leber gebildete Zucker bildet die ausschliessliche Quelle für die Leistungen des Thierkörpers, für mechanische Arbeit und Wärmebildung.

Ein englischer Schriftsteller schrieb einmal: „The Paradoxes of to-day are the Commonplaces of to-morrow“ und der deutsche Philosoph Windelband hat denselben Ausspruch minder glücklich dahin umgewandelt: „Die Wahrheit wird als Paradoxon geboren und stirbt als Trivialität“. Wenn es eine wirkliche Wahrheit war, die geboren wurde, stirbt sie eben nie. Ich habe diese Aussprüche zum guten Theile an meinen Arbeiten zu erleben Gelegenheit gehabt; speciell meine Lehre über das Bildungsmaterial des Zuckers, wiewohl sie auf zahlreiche Beweise sich stützte, wurde als paradox verschrien. Und heute nimmt das Thema über die Zuckerbildung aus Eiweisskörpern einen breiten Raum in den Forschungen der Physiologen und Chemiker ein; und die noch paradoxer erschienene Lehre, dass Zucker aus Fett gebildet wird, die ich durch Versuche, die ich mit Lebern anstellte, zu erhärten suchte, und die ihre kräftigste Stütze in unbezweifelten Vorgängen im Pflanzenleben fand, wird in Bezug auf die Leber durch vereinzelte positive Versuche bestätigt, während die parallelen Vorgänge im Pflanzenleben nicht als Stütze gelten gelassen werden, weil, was für die Pflanze zu Recht besteht, nicht auch für den Thierkörper seine Geltung haben könne. Als ob die organischen Vorgänge nicht da und dort die gleichen wären und als ob die chemischen Bedenken nicht für den pflanzlichen Organismus ebenso berechtigt oder unberechtigt wären, wie für den Thierkörper.

Auch die Grösse der Zuckerbildung in der Leber wird heute nicht mehr in Abrede gestellt; sie dient sogar den Chemikern als Ausgangspunkt für ihr Suchen nach einem reichen in die Leber gelangenden Eiweissmaterial, da jene Eiweisskörper, welche ein Zuckermolekül enthalten, in viel zu geringer Menge im Organismus vorhanden sind, um als Quelle für die grosse Zuckererzeugung auszureichen. Aber diese grosse Zuckererzeugung wird in ganz unberechtigter Weise aus krankhaften Lebervorgängen (natürlicher und künstlicher Diabetes mellitus) erschlossen und auf diese beschränkt, während meine Versuche, welche diese grosse Zuckerbildung in der Leber als normalen Lebensvorgang nachgewiesen haben, immer wieder bemängelt werden. Und wieder ist es eine unglückliche Theorie von Pavy, die sogenannte Sträubungstheorie, die bewusst oder unbewusst und in den verschiedensten Variationen modificirt,

viele Physiologen beeinflusst und meine auf Versuche gestützte Widerlegung ihrer Einwürfe nicht zur raschen und siegreichen Geltung kommen lässt.

Die volle Erkenntniss meiner Lehre ist auf gutem Wege; die Einwürfe werden schüchterner und viele Lehrsätze, die von mir ihre Prägung erhielten, cursiren schon heute als gute Münze. Ein Rückblick auf die Ursachen, welche mir hemmend entgegentraten, wäre heute nicht mehr am Platze und würde nur unnöthiger Weise ein betrübendes Streiflicht auf die Geschichte mancher Forschung und auf die schmerzlichen Erfahrungen manches Forschers werfen. Ich freue mich, dass die von mir errungene Erkenntniss aufgehört hat, ein Paradoxon zu sein und bald ein Gemeinplatz für die Wissenschaft sein wird; ich freue mich aber vor Allem, dass es mir gegönnt war, gerade in den zwei letzten Jahren Beobachtungen zu machen, welche werthvoll und den Bau, den ich in einem langen Arbeitsleben aufgeführt habe, noch kräftig zu stützen im Stande sind; aber ich möchte die Entstehungsgeschichte, den Werdegang dieses Baues an meinem Auge vorüberführen und ihn den Collegen leicht zugänglich machen. Ich hatte gerade in den letzten Jahren wiederholt Gelegenheit zu beobachten, wie zahlreich die Irrthümer sind, die sich in sogenannte Sammelreferate über einige mich interessirende Forschungsgebiete einschleichen. Es sind gewiss nicht beabsichtigte unrichtige Darstellungen von Thatsachen und Meinungen, aber die Gebiete sind gross und die Literatur überwältigend und weit zerstreut; und der Sammelreferent hält sich nur selten an die Originalarbeiten, sondern benutzt schon irrigte Referate als Quelle. Dieses Buch soll meine Arbeiten, die in den verschiedensten Zeitschriften, Archiven und Akademieberichten zerstreut sind, zur Kenntniss der Forscher auf diesen Gebieten bringen. Ich habe nur jene Arbeiten gewählt, die die Entwicklung meiner Lehrsätze darlegen, und wiederholende oder zusammenfassende Arbeiten nicht in diese Sammlung aufgenommen. Die Arbeiten sind in ihrer Reihenfolge meist chronologisch und geben damit das Bild des Werdens. Ich habe jede polemische Arbeit ausgeschieden und nur alle Einwürfe mitgetheilt, die, durch Versuche gestützt, eine Widerlegung durch Gegenversuche veranlasst hatten. Ich glaube, dass sich dabei am besten erkennen lässt, dass ich an meinen Arbeiten die schärfste Selbstkritik geübt habe.

Ich werde jetzt im Nachstehenden in Kürze den Inhalt der

einzelnen Abhandlungen und ihren Zusammenhang zu skizziren suchen.

Ich habe schon im Jahre 1861 in Virchow's Archiv (XCI. Bd.) eine für jene Zeit selten grosse Reihe von Diabetesfällen mitgetheilt und auf Grundlage derselben zwei Formen dieser Krankheit unterschieden; die eine, die ich die leichtere Form nannte, tritt nur dann auf, wenn die Kranken Zucker- oder Amylum-Nahrung geniessen; während die andere, die schwerere Form, auch bei ausschliesslicher Fleischnahrung in Erscheinung tritt. Schon damals sprach ich es aus, dass in dieser schweren Form der in der Leber gebildete Zucker aus stickstoffhaltigen Körperbestandtheilen stamme. (Man wusste damals noch nicht, dass die zugeführten stickstoffhaltigen Nahrungsmittel rasch, in etwa 24 Stunden, für die Körperarbeit verwerthet werden und glaubte, sie dienen zum Ersatz der verbrauchten Körpersubstanz; wesswegen Liebig sie als plastische Nahrungsmittel bezeichnete.) Ich war aber damals noch vollständig in Pavy's Anschauungen befangen, dass Zuckerbildung in der Leber kein normaler Lebensvorgang sei; und ich hielt diese Anschauung darum für berechtigt, weil schon eine geringe Zuckerausfuhr durch den Harn mit oft sehr schweren krankhaften Erscheinungen verbunden war. Natürlich hielt ich an der auch von Pavy nicht bezweifelten Ansicht Cl. Bernard's fest, dass der Leberzucker durch Einwirkung eines diastatischen Fermentes gebildet werde und meinte, dass dieses diastatische Ferment, das sonst nur mit dem Tode erscheine, sich durch Krankheit schon im Leben entwickele und dadurch die im gesunden Organismus post mortem auftretende Zuckerbildung schon während des Lebens zur Folge habe.

Meine erste physiologische Arbeit war, (Abh. I) nach einem solchen Fermente in der Leber zu suchen. Es gelang mir dies nicht, trotz vielerlei versuchter Methoden, und ich erhielt nur das Resultat, dass die Leber, aber auch die gekochte Leber, die durch Auswaschen von der Vena porta aus vollkommen zuckerfrei gemacht war, nach längerem Stehen wieder zuckerhaltig wurde. Durch weitere Versuche ermittelte ich, dass die verschiedensten Eiweisskörper, auch die im chemischen Laboratorium dargestellten, wie Serum-Albumin, Fibrin und Casein bei längerem Zusammensein mit einer wässrigen Glycogenlösung eine schwache sacharificirende Wirkung übten, und ich bezog diese gleichfalls minimale Wirkung der gekochten Leber auf diese Eigenschaft der Albuminate. Die Beobachtung war nicht unrichtig, die Erklärung derselben wurde später

dadurch corrigirt, dass diese fermentative Wirkung durch Bacterien veranlasst sei. Aber die Arbeit hatte das wichtige Resultat ergeben, dass in der Leber kein sacherificirendes Ferment gebildet werde.

Die zweite Arbeit (Abh. II) stellte sich zur Aufgabe, die Umwandlung von Glycogen durch Speichel und Pancreasferment zu studiren. Es stellte sich als wichtigstes Resultat heraus, dass der gebildete Zucker kein Traubenzucker sei, wie damals alle Physiologen meinten, sondern dass durch diese Fermente ein Zucker gebildet werde, der ein geringeres Reductionsvermögen besass als der Traubenzucker und den polarisirten Lichtstrahl in höherem Grade nach rechts ablenkte. Ich nannte diesen Zucker mit Rücksicht auf die Entstehungsweise Fermentzucker. Durch fast gleichzeitige Forschung von v. Mering und Musculus wurde dieser Zucker als Maltose erkannt. Gleichzeitig fand ich, dass durch Einwirkung der genannten Fermente sich ein Kohlehydrat gebildet hatte, welches durch Fermente nicht weiter umgewandelt werden konnte und erst durch Erhitzen mit Salzsäure in zugeschmolzener Röhre vollständig in Traubenzucker überging. Dieses Kohlehydrat, dessen Existenz erst in jüngster Zeit von einem englischen Forscher bestätigt wurde (M. Ch. Tebb), nannte ich Dystropo-Dextrin.

Ich suchte nun zunächst über die Natur des in der Leber gebildeten Zuckers ins Klare zu kommen (Abh. III; diese, wie die beiden nächsten Abhandlungen IV und V, wurden unter Mitarbeit von F. Kratschmer ausgeführt), und da stellte sich auf Grundlage vielfach modificirter Methoden heraus, dass dieser Zucker im Gegensatze zu dem durch Fermente gebildeten ausschliesslich Traubenzucker sei.

Dieser Gegensatz erschütterte zuerst meinen Glauben in die Anschauung, dass der in der Leber gebildete Zucker durch Einwirkung eines diastatischen Fermentes entstanden sei.

Die nächsten Arbeiten (Abh. IV und V) stellten sich die Aufgabe, der Zuckerbildung in der Leber näher zu treten. Da wir den Gegensatz zwischen dem durch Fermente gebildeten und dem durch Säure entstandenen Leberzucker kennen gelernt hatten, suchten wir durch lange Zeit nach jener Säure, welche in der Leber die Umwandlung des Glycogens in Traubenzucker bewirken konnte, und erst als keine solche Säure in der Leber gefunden wurde, trat zum ersten Mal der Gedanke in mir auf, dass der Zucker aus einem anderen Material, als aus dem von Cl. Bernard gefundenen Glycogen, gebildet sei. Die angestellten Versuche

hatten aber zugleich ergeben, dass in der unmittelbar dem Thierkörper entnommenen und in bereitstehendes siedendes Wasser geworfenen Leber immer Zucker vorhanden war; und genauere mit gewogenen Mengen vorgenommene Untersuchungen ergaben, dass der Zuckergehalt in der dem lebenden Thiere excidirten Leber 0,4—0,6 % betrage. Diese Versuche hatten aber für mich das doppelte Resultat: sie bestätigten mir von der einen Seite, dass die Entdeckung von Cl. Bernard von der glycogenen Function der Leber zu Recht bestehe; dass diese Zuckerbildung eine Function der lebenden Leber und nicht, wie Pavy meinte, ein postmortaler Vorgang sei; dass aber im Gegensatze zu Cl. Bernard nicht das von ihm in der Leber entdeckte Kohlehydrat das Material für die Zuckerbildung ist.

W. Kühne, der stets ein Anhänger der Lehre von Bernard gewesen war, fragte mich wenige Jahre vor seinem Tode, als wir in Wien zusammentrafen, wie es denn gekommen sei, dass ich aus einem Saulus ein Paulus geworden war. Ich antwortete ihm, dass ich weder durch Visionen noch durch Offenbarungen zu dieser Bekehrung gelangt war und dass sie mir nur durch strenge Arbeit beschieden wurde.

Nebst der Verschiedenheit des durch Fermente gebildeten und des in der Leber gefundenen Zuckers war die Erfahrung, dass der Leberzucker nach dem Tode ansteige, während das Glycogen in seinem Bestande gleich bleibt, für die Erkenntniss maassgebend, dass der Leberzucker nicht aus Glycogen entstehen müsse. Dieser Erfahrung lagen zahlreiche Beobachtungen an Hunden, an Kaninchen und anderen Thieren zu Grunde. Aber diese für ketzerisch gehaltene Ansicht entfesselte eine Flut von Entgegnungen und Gegenversuchen. Es war höchst eigenthümlich, dass während Bernard's grosse Entdeckung, dass die Zuckerbildung eine normale Function der Leber sei, in Deutschland nicht oder nur von einzelnen Physiologen anerkannt wurde, die Hypothese Bernard's, dass das Bildungsmaterial für diesen Zucker (dessen Existenz sie leugneten) das Glycogen sei, von zahllosen Arbeitern aufgegriffen wurde und dass die Resultate dieser Arbeiten mir in langem, noch nicht zur Ruhe gekommenen Kampfe entgegen gestellt wurden. In der erwähnten Abhandlung V, wie in vielen anderen Abhandlungen, habe ich auf diese Einwürfe, insoweit sie sich auf beachtenswerthe Versuche stützten, geantwortet.

Die Abhandlungen VI, VII, IX und XII haben die Aufgabe,

zu ermitteln, aus welchem Material die Leber den Zucker bilde. Ich ging von der Anschauung aus, dass das Bildungsmaterial ein solches sein müsse, welches bei jeder Form der Ernährung durch die Magenverdauung entstehe und welches von dem Magen in die Leber gelange und dort verschwinde. Schmidt-Mülheim hatte kurz vorher gefunden, dass Pepton bei der Verdauung stickstoffhaltiger Substanzen in weit grösserer Menge gebildet wurde, als man früher geahnt hatte, und Plosz und Gyergyai hatten ermittelt, dass der grösste Peptongehalt im Blute der Mesenterialvenen, dass eine viel geringere Menge in der Leber und dass nur undeutliche Spuren in dem Lebervenenblut enthalten seien, und sie schlossen daraus, „dass die Peptone die Leber nicht passiren können, ohne dort festgehalten oder verändert zu werden.“ Diese Thatsachen waren, wenn auch keine verlässlichen Prämissen, doch nicht unberechtigte Motive für die Anschauung, dass das Pepton das Bildungsmaterial für die Zuckerbildung in der Leber sei, und auf diese Anschauung gestützt, unternahm ich meine Versuche mit Pepton. Durch Versuche in vitro, bei welchen Leber mit Blut und Pepton zusammengebracht und das Blut viele Stunden durch Durchleitung von Sauerstoff arteriell erhalten wurde, stellte ich die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Pepton fest, und durch Ernährungsversuche mit Pepton und durch Injection von Pepton in eine Mesenterialvene ermittelte ich, dass unter diesen Bedingungen der Zuckergehalt des Lebervenenblutes bedeutend grösser sei, als in der Norm.

Diese Zuckerbildung aus Pepton wurde gleichfalls angezweifelt, und der gewichtigste Einwurf war der, dass das Pepton gar nicht in die Leber gelange. Gegen diesen Einwurf, der von sehr beachtenswerther Seite ausging (Hofmeister), ist natürlich nichts einzuwenden, aber ebensowenig können die von mir gefundenen Thatsachen durch Zweifel an ihrer Richtigkeit aus dem Wege geschafft werden. Man kann sich nur denken, dass wenn auch nicht das Pepton als solches, doch die durch weitere Verdauung gebildeten Spaltungsproducte desselben (und ein solches war wahrscheinlich das von mir benützte Pepton von Darby) in die Leber gelangen und dort das Material für die Zuckerbildung abgeben, und statt des unfruchtbaren Zweifels wäre es eine dankbare Aufgabe, Fütterungs- und Injectionsversuche mit diesen weiteren Derivaten der Verdauung anzustellen. In Abhandlung XII wurde durch

eine längere Versuchsreihe ermittelt, dass die Leber im Stande sei, sowohl aus Fett, wie aus Fettsäuren Zucker zu bilden.

Durch die bisherigen Arbeiten war es mir nur gelungen, Bernard's Entdeckung von der vitalen Zuckerbildung in der Leber über jeden Zweifel festzustellen. Nun wollte ich aber über die Grösse dieser Function mir einige Klarheit verschaffen und zu diesem Zwecke unternahm ich eine grosse Reihe von Versuchen, die in Abhandlung VIII (Zucker im Blute, seine Quelle und seine Bedeutung) niedergelegt sind. Ich ging von Bernard's berühmt gewordenem Fundamentalversuche aus, den Zuckergehalt des in die Leber eintretenden und des aus der Leber ausströmenden Blutes zu ermitteln. Bernard hat nur einen Versuch am lebenden Thiere ausgeführt und war zu dem Resultate gelangt, dass das Lebervenenblut zuckerreicher sei, als das der Pfortader. Ich habe nach mehreren Methoden nahezu 70 Versuche ausgeführt und habe schon durch die Differenz in dem Zuckergehalte der beiden Blutarten erkannt, dass die Zuckerausfuhr aus der Leber eine beträchtliche sei, und indem ich durch eine Reihe weiterer Versuche annähernd die Grösse des Blutstromes durch die Leber in einer Zeiteinheit ermittelt hatte, konnte ich ziffermässig die grosse Zuckermenge, welche durch die Lebervene innerhalb 24 Stunden in die Circulation gelangte, gleichfalls annähernd ermitteln. Auf Grundlage dieser Ziffern wurde die Thatsache festgestellt, dass nahezu der gesammte Kohlenstoff der zugeführten stickstoffhaltigen Nahrung für die Zuckerbildung in der Leber verwendet werde, und aus diesen Prämissen ergab sich der Schluss, dass der Leberzucker das Brennmaterial bilde für die gesammte Arbeit des Thierkörpers, für mechanische Arbeitsleistung, wie für Wärmebildung.

Die beiden Abhandlungen X und XI (über Zucker im Blute mit Rücksicht auf Ernährung) gaben das Resultat, dass unter allen Ernährungsbedingungen und auch bei lang andauerndem Hunger die Zuckerbildung in der Leber in gleichem Maasse fortbestehe.

Durch alle diese Thatsachen, wie durch die naturgemäss sich daraus ergebenden Schlüsse, war es mir gegönnt, der Lehre Bernard's erst die rechte Tragweite zu geben. Bernard hatte noch keine Ahnung von der Grösse der Zuckerbildung in der Leber und konnte also über die Bedeutung dieses Zuckers für die Thierökonomie sich gar keine Vorstellung machen. Chauveau, der,

während viele Gegner Bernard mit ihren seine Lehre negierenden Arbeiten umtosten, durch seine Versuche an Pferden die von Bernard gewonnenen Resultate über die glycogene Function der Leber stützte, hatte gleichfalls keine Vorstellung von der Bedeutung dieser Zuckerbildung, und er glaubte, dass ein Theil des Zuckers, dessen Verlust in den Capillaren von Statten gehe, in das Lymphsystem filtrire, dass aber der grössere Theil eine Verwandlung eingehe, deren Natur erst festzustellen sei. („Quant à l'autre partie, elle subit une métamorphose dont la nature reste à prouver.“)

Während des langen und fast siegreichen Zuges von Pavy's postmortalen Glycogenie schwieg Chauveau und erst spät, in den achtziger Jahren, brachte er höchst interessante Versuche an Pferden zur Kenntniss, bei denen die Differenz zwischen dem Zuckergehalt des arteriellen und venösen Blutes beweisen sollte, dass der Zucker für die Lebensarbeit benutzt werde. Ich hätte mich dieser Versuche, die meine Resultate auf's Glänzendste bestätigten, freuen können, wenn sie nicht in ihrer Grundlage vollkommen verfehlt gewesen wären. Es ist durch unsere chemischen Methoden unmöglich, Differenzen wie die durch Chauveau's Untersuchungen ermittelten mit Sicherheit festzustellen, und wenn man diese Differenzen gelten lässt, gelangt man zu solchen Ziffern der Zuckerbildung und des Zuckerverbrauchs, die ganz einfach ins Reich der Fabel gehören.

Die Abhandlungen XV und XVI beschäftigen sich mit der Zuckerbildung in der Leber unter der Einwirkung von Chloroform, von Morphinum und Curare; ich gelangte zu dem Ergebnisse, dass diese Gifte meist hemmend auf die Zuckerbildung wirken und dass unter deren Einfluss auch die Zuckerumsetzung gehemmt ist, was sich einerseits darin ausspricht, dass das Zuckerplus im Leber-venenblute gegenüber jenem der Pfortader bedeutend geringer ist als in der Norm, und dass andererseits der Zuckergehalt des Carotisblutes ein grösserer ist.

In diese Zeit fielen die Untersuchungen von Abeles, aus denen hervorging, dass die Differenz im Zuckergehalte des Leber-venen- und des Pfortaderblutes weit geringer sei, als ich dieselbe gefunden hatte. Abeles hatte, wie mir durch Prof. von Basch bekannt geworden war, in seinem Laboratorium nach der von mir geübten Methode nach v. Mering einige Versuche ausgeführt und war zu den gleichen Resultaten gelangt, wie ich selbst, und ich war in hohem Grade und peinlich überrascht, als ich, auf einer

Ferienreise begriffen, durch den Anzeiger der Gesellschaft der Aerzte von diesen Ergebnissen neuerer Untersuchung Kenntniss erhielt. Nach Wien zurückgekehrt, nahm ich diese nach einer anderen Methode von Abeles ausgeführten Versuche sogleich auf (Abh. XVII), und ich gelangte zu den gleichen Resultaten, wie die von Abeles gefundenen. Als ich nach den Differenzen in unseren Versuchsanordnungen suchte, fand ich, dass nächst der veränderten Methode das Lebervenenblut zu sammeln, die Versuche von Abeles sich dadurch von den meinen unterschieden, dass sie an chloroformirten Thieren ausgeführt waren. Ich führte nun nach der von Abeles geübten Methode Pal-Ikalowicz an nicht chloroformirten Thieren eine Anzahl von Versuchen aus und erhielt die ganz gleiche, womöglich noch grössere Differenz, als ich in meinen nach zwei anderen Methoden ausgeführten Versuchen ermittelt hatte.

Im Laufe der Jahre wurden von zwei anderen Seiten, von Mosse im Laboratorium von Zuntz in Berlin und von H. J. Bing in Christiania Versuche angestellt, die zu den gleichen Ergebnissen führten, wie jene von Abeles. Jene von Mosse bildeten den getreuen Abklatsch der Versuche von Abeles. Die von Bing waren nach etwas modificirter Methode ausgeführt. In den Abhandlungen XVIII und XIX habe ich diese Ergebnisse auf Grundlage eigener Versuche widerlegt.

E. Pflüger hat auf einen in aller Verehrung für den Forscher an ihn gerichteten offenen Brief, in welchem ich ihm meine Versuche über die Bedeutung des Leberzuckers für die Thieröconomie gegenüber seiner damaligen Hypothese über die Kraftquelle der Muskelarbeit zur Berücksichtigung empfahl, in schroffster Weise ablehnend geantwortet und nur die Ergebnisse aus den Versuchen von Abeles gegen mich angeführt. Eine neue Thatsache oder auch nur ein eigener Versuch wurde nicht hinzugefügt, und die sehr unerquickliche Controverse war für die Forschung so völlig unfruchtbar, dass ich sie in diese Sammlung nicht aufgenommen habe. Wer Interesse für ähnliche, den Zielen der wissenschaftlichen Arbeit, dem Suchen nach Wahrheit, fernliegende Angriffe hat, möge dieselben in Pflüger's Archiv, Bd. 50, nachlesen.

Eine kleine Arbeit (Abh. XIV) beschäftigte sich mit der Rückstauung des Leberblutes gegen die Pfortader bei gehemmtem Abfluss und wies nach, dass die von Abeles geübte Methode Pal-Ikalowicz zu solchen Stauungen leicht Gelegenheit gebe.

Es folgen nun in dieser Sammlung eine Reihe von Abhandlungen,

die auf die Methoden der Zuckerbestimmung im Blute, speciell auf die Enteiweissung desselben, Bezug haben und im Anschluss daran jene zwei Abhandlungen (XXVI und XXVII), welche sich mit den Schwierigkeiten beschäftigen, den Unterschied im Zuckergehalte zwischen arteriellem und venösem Blute mit Sicherheit festzustellen.

Vielen meiner Arbeiten ist die Methode für die Gewinnung des Leberzuckers, für die des Glycogens und für dessen Verzuckerung, sowie für die Gewinnung des Gesamtzuckers des Leberdecoctes vorangestellt. Es ist dies für den Leser nicht sehr amüsant, da die Darstellung der Methoden manche Wiederholung einschliesst. Als ich meine Arbeiten begann, konnte ich für dieselben keine feststehende Methode finden; ich musste unter sehr vielen Schwierigkeiten, dieselbe suchen und ausbilden. Erst allmählich gelangte ich zu einer für quantitative Versuche nöthigen vollständigen Extractionsmethode und mit Hilfe der vereinigten Methoden von Külz und Brücke zur quantitativen Gewinnung des Glycogens und nach vielfachen Modificationen meines Verfahrens zur verhältnissmässig raschen, vollständigen Verzuckerung des Glycogens wie der andern noch in der Leber vorhandenen Kohlehydrate. Heute steht die Methode vollständig fest, ist nicht, wie im Anfange, sehr zeitraubend, ist in ihrer Ausführung tadellos und giebt vollständig einwandfreie Resultate. Ich hatte die Freude, dass mehrere jüngere Chemiker, die ich in den letzten Jahren aus hervorragenden Laboratorien zu meinen Assistenten wählte, sich die Kenntniss dieser Methode erst bei mir aneigneten und sich vielleicht mit Rücksicht darauf meine dankbaren Schüler nannten. Wenn diese Methode überall geübt würde, hätten dadurch manche irrige Resultate mit den darauf gebauten falschen Schlüssen vermieden werden können und es wäre vielleicht unnöthig gewesen, neue Abhandlungen und ganze Bücher über Glycogen zu veröffentlichen.

Während die Methoden der Glycogengewinnung und die Verzuckerung desselben vollkommen festgestellt ist, harrt die Frage über die Aufgaben, welche das Glycogen im thierischen Haushalte zu erfüllen hat, noch immer der Beantwortung. Viele Physiologen glauben, das Glycogen bilde die Kraftquelle für die Arbeitsleistung des Körpers; die Stützen für diese Anschauung sind Versuche von S. Weiss und E. Külz. Weiss hat in einer Reihe von Versuchen, die er an Fröschen angestellt hat, gefunden, dass die Schenkelmuskeln der einen Seite, die er tetanisch bis zur Erschöpfung reizte, 25 bis 50 % weniger Glycogen enthielten, als die Schenkelmuskeln

der nicht gereizten Seite. E. Külz hat Versuche an einem Hunde und an Fröschen ausgeführt, bei denen durch Strychninvergiftung tetanische Krämpfe ausgelöst wurden, und ebenfalls einen bedeutenden Glycogenschwund nachgewiesen. Den gleichen Glycogenschwund fand er an Hunden, die durch viele Stunden schwere Arbeit leisten mussten. Ich habe zunächst (Abhandlung XXIX) Versuche an Hunden ausgeführt, bei welchen ich den M. Quadric. durch 30—40 Minuten tetanisch reizte und den Glycogengehalt des gereizten Muskels wie jenen des nicht gereizten quantitativ bestimmte. Es ergab sich auch in diesen Versuchen eine sehr bedeutende Abnahme des Glycogens im gereizten Muskel.

Aber alle diese Versuche sagen nur aus, dass starke Muskelcontractionen mit Glycogenabnahme einhergehen. Sie sind ganz ungenügend, zu beweisen, dass die Arbeitsleistung des Muskels auf Kosten des Glycogens stattfindet. Sie sind schon darum nicht als Grundlage zu einem Schlusse nach dieser Richtung befähigt, weil die Arbeitsleistung, welche die Muskel ausgeführt oder vollbracht haben, vollständig unbekannt ist. Meine nächsten Arbeiten (Abhandlung XXX, XXXI, XXXII) stellten sich zur Aufgabe, das Verhältniss des Glycogenschwundes zur geleisteten Arbeit festzustellen, um auf dieser Grundlage der Beantwortung der Frage, ob das Glycogen die Kraftquelle der Muskelarbeit bilde, näher zu kommen.

Die Abhandlungen XXX, XXXI enthalten eine grosse Reihe von Versuchen, bei welchen der M. Quadric. der einen Seite tetanisch gereizt wurde, und die durch diese Reizung ausgelösten Contractionen zur Hebung von bestimmten Gewichten benützt wurden. Die Reizung erfolgte entweder durch directe Reizung des Muskels, oder durch Reizung des peripheren Endes des durchschnittenen Nervus cruralis. Die Zahl wie die Höhe der Hebungen wurden graphisch verzeichnet, dann gezählt und gemessen und dadurch die Arbeitsleistung ermittelt.

Für eine zweite Reihe von Versuchen wurde ein Arbeitssammler construiert, welcher das Niederfallen des gehobenen Gewichtes verhinderte, und es ermöglichte, ohne graphische Vorrichtung die Arbeitsleistung in Kilogramm-meter direct zur Anschauung zu bringen. Zum Schlusse des Versuches wurden die beiden M. Quadric. rein herauspräparirt, gewogen, und in beiden der Glycogengehalt nach der von mir geübten Methode bestimmt. Ich erhielt nun die höchst überraschenden Resultate:

1. Der Glycogenschwund auf der gereizten Seite war ein sehr grosser, er stand aber zur Arbeitsleistung in gar keinem Verhältniss. Es wurden z. B. in zwei Versuchen mit ungefähr gleicher Arbeitsleistung ganz ungleiche Glycogenmengen verbraucht. Es wurde ferner bei Versuchen mit sehr geringer Arbeitsleistung eine 2—3 mal so grosse Glycogenabnahme beobachtet, als bei Versuchen mit 2—3 fach so grosser Arbeitsleistung.

2. Es wurde in jedem Versuche der Arbeitswerth des verbrauchten Glycogens in Kilogrammmer (auf Grundlage 1 Grm. Glycogen = 4 Calorien = 1700 Kilogrammmer Arbeit) festgestellt und das Verhältniss der geleisteten Arbeit zu dem Arbeitswerthe des verschwundenen Glycogens bestimmt; und da stellte es sich heraus, dass nur wenige Procent des Arbeitswerthes (3—11) verwerthet wurden. Der colossale Glycogenverbrauch von der einen Seite, die schlechte Ausnützung desselben für die Arbeitsleistung von der andern Seite weisen mit Bestimmtheit darauf hin, dass das Glycogen nicht als Kraftquelle für die thierische Arbeit, mindestens nicht für die mechanische Arbeitsleistung, dienen kann.

Meine Versuche ergaben aber noch andere, höchst merkwürdige Resultate. Es stellte sich heraus, dass die blosse Nervendurchschneidung ohne Reizung einen beträchtlichen Glycogenschwund (durch Vergleichung des Glycogengehaltes des Muskels mit durchschnittenen Nerven mit jenem von Muskeln mit intacten Nerven) zur Folge hatte. Es zeigte sich ferner, dass bei curarisirten Thieren die Muskelreizung von einem beträchtlichen Glycogenschwund begleitet war, während kaum sichtbare Contractionen ausgelöst wurden.

Nun war es denkbar, dass dieser grosse Glycogenschwund und dessen geringe Verwerthung für mechanische Arbeitsleistung nur bei tetanisirten Thieren stattfinde und dass aus diesen Ergebnissen keine Schlussfolgerung auf Verwerthung des Glycogens für normale Arbeit gestattet sei. Ich suchte also in einer weiteren Reihe von Versuchen der Lösung der Frage, ob und inwieweit das Glycogen für normale Arbeit aufzukommen im Stande sei, näherzutreten (Abh. XXXII). Ich liess einen starken Hund, nachdem derselbe morgens eine kräftige Mahlzeit genossen hatte, eine grosse Arbeit leisten und zwar, indem er einen ziemlich schwer beladenen Hundewagen eine Reihe von Kilometern ziehen musste. Die geleistete Zugarbeit wurde durch eine Federwaage bestimmt

und die ganze Arbeitsleistung auf Grundlage bekannter Factoren in Kilogrammmer ermittelt. Es wurde weiter festgestellt, wieviel Gramm Glycogen verbrannt resp. verwerthet sein müssten, wenn die Arbeit durch den Arbeitswerth des Glycogens geleistet worden wäre. Es wurde, wie natürlich, nicht der gesammte Arbeitswerth des Glycogens in Rechnung gestellt, sondern nur nach Fick's Erfahrungen 25 % des Arbeitswerthes, oder es wurde derselbe auf Grundlage des verbrauchten Sauerstoffes, wie es Zuntz gelehrt hat, in Rechnung gestellt, und es wurde die durch Rechnung gefundene Glycogenmenge mit jener verglichen, die erfahrungsgemäss im Muskel vorhanden ist; es stellte sich in nahezu allen Versuchen ein arges Missverhältniss heraus. Das gesammte Muskelglycogen hätte in 8 bis 10 Mal grösserer Menge vorhanden sein müssen als es erfahrungsgemäss vorhanden ist, wenn auf seine Kosten die Zugarbeit geleistet worden wäre. Wenn man dazu noch bedenkt, dass das Thier meist nur mässig erschöpft nach Hause kam und nach kurzer Zeit auch ohne neuerliche Fütterung wieder arbeitsfähig gewesen wäre, in jedem Falle aber im Stande war, noch durch längere Zeit die Lebensarbeit (Herz-, Lungenarbeit und Wärmebildung) zu leisten, so geht daraus klar hervor, dass das Brennmaterial für diese Arbeit noch nicht erschöpft war.

Meine Versuche geben leider nur ein negatives Resultat. Sie zerstören den Wahn, der nur ganz irrthümlich auf die Versuche von Külz und ohne sein Hinzuthun gestützt war, dass das Glycogen die Quelle der Muskelkraft sei. Aber wenn erst dieser Irrthum erkannt ist, dürfte man vielleicht mit grösserer Energie daran gehen, die eigentlichen Aufgaben des für die Thieröconomie gewiss sehr wichtigen Glycogens zu erforschen.

Die voranstehend skizzirten Abhandlungen sind in einem gewissen inneren Zusammenhange; sie sind planmässig aus einander hervorgegangen. Die gewonnenen Thatsachen sollten durch neue Fragestellungen, durch neue Versuchsanordnungen gestützt werden oder dazu dienen, gemachte Einwürfe auf ihre Berechtigung zu prüfen.

Die Versuche, welche die nächste Abhandlung (XXXIV) mittheilt, waren durch den Zufall veranlasst. Zum Theil waren es auch jene, in Abhandlung XXXV mitgetheilten; aber die Ergebnisse der Letzteren wurden für die Erkenntniss des Zuckerbildungsprocesses in der Leber von weittragender Bedeutung und streiften zugleich eine biologische Frage ersten Ranges.

Ich wollte ermitteln, ob in der Leber, welche der Leiche eines in voller Gesundheit gestorbenen Menschen entnommen war, die Zuckerbildung nach dem Tode ebenfalls fortschreitet. Ich erhielt aus dem für gerichtliche Untersuchungen bestimmten Leichenhause die Leber eines 16jährigen, kräftigen Burschen, der auf dem Abort, nachdem er eine Viertelstunde Kohlenoxydgas eingeathmet hatte, todt aufgefunden wurde. Zu meiner grossen Ueberraschung ergab die Untersuchung der Leber des wohlgenährten Menschen, dass dieselbe kaum Spuren von Glycogen enthalte (Abh. XXXIV), eine Beobachtung, die ich bis dahin nie gemacht hatte, auch nicht bei Hungerthieren oder solchen, die nur mit Fett gefüttert waren. Wie natürlich, hielt ich dies befremdende Ergebniss für eine Folge der Kohlenoxydvergiftung. Die nächste Leber stammte ebenfalls von einem Individuum, einem jungen kräftigen Mädchen, die mit mehreren Kameradinnen morgens bewusstlos in einem mit Kohlenoxydgas gefüllten Raume gefunden wurde. Die Wiederbelebungsversuche, die bei den anderen erfolgreich waren, hatten in dem einen Falle keinen Erfolg. Die Leber enthielt abermals kaum eine Spur von Glycogen, und doch konnte in diesem Falle der Tod nicht auf die Wirkung des Gases gesetzt werden, denn die spectroscopische und chemische Untersuchung des Blutes zeigte nur minimale Mengen von Kohlenoxyd, überdies waren durch einen Brechact während der Wiederbelebungsversuche erbrochene Massen in die Trachea gelangt, und es war höchst wahrscheinlich, dass der Tod durch Erstickung erfolgt war. Die Leber eines Erstickten, die ich zunächst untersuchte, ergab in Bezug auf Glycogen ebenfalls einen negativen Erfolg; und nun machte ich eine Reihe von Versuchen an Hunden, die ich durch gehemmten Luftzutritt asphyxirte, und die Lebern aller dieser Thiere enthielten kein oder nur geringe Mengen von Glycogen. Die Ursachen dieses Befundes sind noch nicht aufgeklärt, und die Deutung muss umsomehr verschoben werden, als bei anderen plötzlichen Todesarten, speciell durch manche Gifte (Chloroform), der Befund ein gleicher war. Aber das Ergebniss hatte eine speciell für Gerichtsärzte grosse Bedeutung.

Lacassagne und Martin glauben nämlich aus dem Glycogengehalt der Leber einer Leiche einen Schluss auf die Todesart machen zu dürfen. Die *Docimasia hépatique* (Leberprobe) sollte maassgebend für die Entscheidung der Frage sein, ob ein Individuum an Krankheit oder eines gewaltsamen Todes gestorben war.

Die Abwesenheit von Glycogen in der Leber bezeuge eine dem Tode vorausgegangene Agonie, während die Anwesenheit von Glycogen (docimasie positive) ein ebenso sicheres Zeugniß dafür wäre, dass das Individuum plötzlich durch Gift oder Trauma gestorben sei.

Meine Befunde stehen zu jenem „Gesetze“ von Lacassagne im vollen Widerspruch.

Die in Abhandlung XXXIV mitgetheilten Ergebnisse gaben Veranlassung zu den in Abhandlung XXXV enthaltenen Versuchen. Es handelte sich darum, ein Mittel zu finden, werthvolle Ergebnisse versprechende Lebern durch längere Zeit zu conserviren, ohne dass der Glycogen- und Zuckerbefund eine Einbusse erlitt. Es lag nahe, dass dieses Mittel hochgradiger Alkohol sei, und ich stellte über die Brauchbarkeit desselben für den genannten Zweck einige Versuche an, indem ich Stücke von Lebern frisch getödteter Hunde oder von solchen, die aus dem Schlachthause gebracht waren (Kälber), sogleich untersuchte, während Stücke, die gleichzeitig in 95 % igen Alkohol gelegt wurden, erst nach längerer Zeit (14 Tage, 3 Wochen) zur Untersuchung kamen. Das gefundene Resultat gab eine grosse Ueberraschung. Der Leberzucker hatte beträchtlich zugenommen. Durch dieses Ergebniss waren alle unsere bisherigen Vorstellungen über den Zuckerbildungsprocess in der Leber zu Boden gestürzt. Eine gute Zahl von Physiologen glaubte und glaubt noch immer, dass der Zucker aus der Umwandlung des Glycogen durch ein diastatisches Ferment (Leberferment, Blut- und Lymphferment) entstehe. Man hätte sich also zu denken, dass durch den Alkohol die Fermente eine grössere diastatische Wirkungsfähigkeit erlangen. Zahlreiche Forschungsergebnisse sprechen dagegen. Ich habe eine Reihe von Versuchen (Abh. XXXVI) ad hoc angestellt über die Einwirkung von Alkohol auf Speichel- und Pancreasferment und nachgewiesen, dass bei hohem Procentgehalt des zugesetzten Alkohols die diastatische Wirkung abnehme und bei Anwesenheit von etwa 65 % Alkohol in dem Gemisch ganz vernichtet werde. In Bezug auf Blutfermente hat Dastre ermittelt, dass schon bei 5 % Alkohol deren Wirksamkeit vernichtet werde. Die Zuckerbildung unter Alkohol kann also unmöglich auf gesteigerte Fermentwirkung bezogen werden, und diese Thatsache der Zuckerbildung unter Alkohol wird wohl endgiltig die mit solchem Eifer verfochtene Meinung zum Schweigen bringen, dass der Zucker aus Glycogen durch Fermente entstehe. Aber auch die Anschauung von mir, von Dastre und einigen

Anderen, dass die Zuckerbildung auf eine Lebensthätigkeit der Zelle zurückzuführen sei und dass die Fortsetzung des Zuckerbildungsprocesses in der dem todtten Thiere excidirten Leber nur einen Beweis für das Ueberleben der Zelle bilde, hat ihren Boden verloren, da hochgradiger Alkohol zweifellos das Leben der Zelle vernichtet. Wir können uns also nur denken, dass der Zuckerbildungsprocess in der Leber ein chemischer Process sei, der an Bedingungen geknüpft ist, die nur in der Leber vorhanden sind, und die mit dem Tode nicht ihr Ende gefunden haben. Der Zaubermantel, Lebenskraft genannt, mit dem bis jetzt so viele unerklärte Vorgänge verhüllt werden, hat durch diese Erfahrungen einen argen Riss bekommen, und der chemische Process als Erklärung für die Lebensvorgänge hat das Gebiet seiner Giltigkeit erweitert.

Es galt bis jetzt als unanfechtbar, dass in der Leber bloss zwei Kohlehydrate vorhanden seien, nämlich der Leberzucker und das Glycogen, und auch ich war davon so überzeugt, dass ich mich ehemals für berechtigt hielt (Abh. IV), aus der Differenz zwischen dem gefundenen Gesamtzucker und dem in anderer Weise ermittelten Leberzucker die Menge des vorhandenen Glycogens festzustellen. Nur in einem Versuche an einer Katze (S. 65, Abh. IV) hatte ich schon gefunden, dass die aus dem Gesamtzucker berechnete Glycogenmenge grösser sei als die Menge des direct gewonnenen Glycogens, und ich hatte schon damals ausgesprochen: „Es ist also zweifellos, dass nebst dem nach Brücke's Methode darstellbaren Glycogen in der Leber noch ein Körper vorhanden ist, der durch Säure in Zucker umgewandelt wird.“ Ich habe diese Thatsache nicht weiter verfolgt, erst in den letzten Jahren, nachdem die Methode der Glycogenbestimmung nach Külz-Brücke genau festgestellt war, ging ich wieder daran, Leberzucker und Glycogen getrennt zu bestimmen und im Leberdecoct die Menge des Zuckers festzustellen, welche durch Erhitzung dieses Decocts mit 10%iger Salzsäure in der zugeschmolzenen Röhre gebildet wurde. Es stellte sich fast ausnahmslos heraus, dass der Gesamtzucker, der aus diesem mit Salzsäure erhitzten Decoct erhalten wurde, grösser sei, als der Summe des Leberzuckers und des verzuckerten Glycogens entsprach, d. h., dass in der Leber noch ein anderer durch Säure in Zucker umwandelbarer Körper enthalten ist. Die Menge des aus diesem Körper erhaltenen Zuckers, die ich als Zuckerplus

bezeichnete, ist keine geringe; sie ist bei frisch getödteten Thieren beträchtlich grösser als der vorhandene Leberzucker und nicht selten ebenso gross als die Menge des aus dem Glycogen gewonnenen Zuckers. Ich ging daran, und diese Aufgabe beschäftigte mich seit Jahren, diesen Körper zu suchen und zu isoliren. Das wichtigste Resultat dieser Untersuchungen war, dass dieser durch sehr hochgradigen Alkohol dargestellte Körper ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat sei. Aber der gewonnene Körper war nicht rein, und man musste besorgen, dass der Stickstoffgehalt mindestens zum Theil auf beigemengte Albuminate zu beziehen sei. Die Untersuchung wurde weiter fortgesetzt und es ist nach langer und mühevoller Arbeit gelungen, eine Substanz zu gewinnen, welche vollkommen frei von Albuminaten, von Glycogen und von Blutzucker ist (Abh. XXXVI).

Die gewonnene Substanz reagirt schwach sauer, bildet über Schwefelsäure getrocknet ein weissgelbes Pulver, welches sich in kaltem Wasser vollständig löst, dagegen in hochgradigem Alkohol (90 %) und in Aether unlöslich ist (im Gegensatze zu Jecorin). Sie enthält 5—7 % Stickstoff, giebt keine Biuretreaction. Mit 2 % Salzsäure in der geschlossenen Röhre erhitzt, erhält man 50—70 % einer stark reducirenden Substanz, welche nach allen ihren Eigenschaften Traubenzucker ist. Sie giebt mit essigsauerm Phenylhydrazin ein Osazon, dessen Krystallform und Schmelzpunkt dasselbe als Glycosazon kennzeichnen. Beim Vergähren geht sie vollständig in Kohlensäure und Alkohol über (Unterschied von Chitosamin etc.).

Ich habe vor mehr als vierzig Jahren, wie eingangs dieser Einleitung erwähnt, es zuerst ausgesprochen, dass Leberzucker aus Eiweisskörpern gebildet wird. Ich wurde zu diesem Ausspruche bestimmt durch klinische Erfahrungen, die ich an Diabetikern der schweren Form zu machen Gelegenheit hatte. In einer Reihe von Fällen, welche streng gewissenhafte Individuen betrafen, wurde durch mehrere Wochen ausschliesslich mageres Rindfleisch (Beefsteak) als einzige Nahrung eingenommen, und die Kranken schieden per Tag 50—60 Grm. Zucker im Harn aus. Dieser Zucker konnte bloss aus Albuminaten entstanden sein. Später suchte ich experimentell nachzuweisen, dass aus Pepton oder aus einem als solches in den Handel kommenden Verdauungsproducte, zum Theil aus Albumosen bestehend, durch Einwirkung von Leber und Blut Traubenzucker gebildet werde, dass endlich bei Injection dieser

Albumosenlösung oder durch eine reiche Fütterung mit derselben der Blutzuckergehalt beträchtlich vermehrt werde. Alle diese Thatsachen, die auf die Bildung von Traubenzucker aus Eiweisskörpern hinwiesen, fanden andere Deutungen. Endlich ist es mir gelungen, in dem aus der Leber stammenden Decocte einen Körper zu finden, der stickstoffhaltig ist und durch schwache Salzsäure in der Wärme in Traubenzucker umgewandelt wird. Dass diese Substanz die Vorstufe für den in der Leber entstehenden Zucker bildet, kann nur vermuthet werden. Ein Beweis dafür liegt vorläufig nicht vor. Die von mir dargestellte Substanz, resp. der aus derselben gebildete Traubenzucker, war nur aus dem Leberdecocte erhältlich. Decocte anderer Organe, die ich in gleicher Weise, d. h. mit schwacher Säure in der Wärme behandelte, gaben nicht einmal eine Reduction.

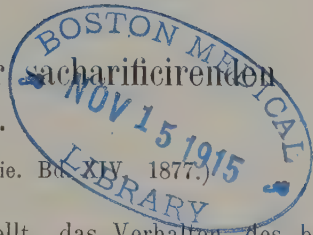
Die von mir gefundene Substanz bildet aber nur einen kleinen Bruchtheil für jenes Zuckerplus, welches durch Erhitzen des Leberdecoctes gewonnen wird. Es ist nun die nächste Aufgabe, die Substanz zu gewinnen, welche diesen Zuckerplusrest liefert, und der Entstehungsweise derselben nachzugehen. Sollte Fett das Bildungsmaterial für dasselbe sein? Wenn mir noch Leben und Arbeitsfähigkeit gegönnt ist, werde ich dieser Spur nachgehen. In jedem Falle sei diese Aufgabe den Physiologen wärmstens empfohlen.

In Bezug auf die Leistungen des Leberglycogens bin ich leider auch nur zu negativen Resultaten gelangt, ich konnte nur ermitteln, wozu es nicht diene. Mögen auch da meine Nachfolger glücklicher sein und es ihnen gelingen, diese grobe Lücke in der Kenntniss des Leberstoffwechsels auszufüllen.

I.

Beitrag zur Kenntniss der ~~sacharificirenden~~ Fermente.

(Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XIV. 1877.)



Wir hatten uns die Aufgabe gestellt, das Verhalten des bei verschiedenen Ernährungsweisen der Thiere gewonnenen Glycogens gegen Fermente zu studiren, und nachdem wir die Beziehungen zu Speichel und Pancreasferment untersucht hatten, wollten wir wissen, wie sich diese Glycogenarten gegen Leberferment verhielten, und nun galt es, das Leberferment zu isoliren. Wir hatten uns überzeugt, wie vortrefflich sich v. Wittich's Methode zur Gewinnung des Pancreasfermentes bewähre, und glaubten nun, seine Methode¹⁾ zur Gewinnung des Leberfermentes werde ein eben so günstiges Resultat geben. Was wir in Bezug auf diese Methode und was wir bei weiterem Vorgehen in Bezug auf sacharificirende Fermente überhaupt erfahren haben, wollen wir nachstehend mittheilen.

Wir machten unsere ersten Versuche mit den beim Metzger gekauften Kalbslebern. Diese wurden fein gehackt, durch mehrere Stunden ausgewaschen, abgepresst, mit absolutem Alkohol über-gossen. Der Alkohol war sehr zuckerhaltig, derselbe wurde wiederholt und zwar je nach 18—24 Stunden gewechselt, aber auch der dritte und vierte Alkoholaufguss war zuckerhaltig. Die Leber wurde nun getrocknet; sie wurde ganz hart, lederartig, kaum zer-reiblich²⁾, wir verkleinerten sie, befreiten sie möglichst von Gefäss-

1) v. Wittich, Weitere Mittheilungen über Verdauungsfermente. Pflüger's Archiv. Bd III.

2) Wir fanden es zweckmässiger, die Leber beim Beginne der Arbeit auf einem Reibeisen zu schaben, es bleiben die Glissonische Kapsel, Bindege-webs- und Gefässstränge besser zurück und die getrocknete Leber lässt sich leichter verreiben.

strängen und zerrieben sie mit Glycerin. Nach zwei Tagen wurde abfiltrirt, der Glycerinauszug war stark zuckerhaltig.

Da wir annehmen mussten, dass die verwendete Leber schon durch längeres Liegen sehr zuckerhaltig geworden war, dass daher das Auswaschen durch Wasser und Alkohol nicht genügt hatte, den Zucker zu entfernen, benutzten wir für die weiteren Versuche Kaninchen, die wir durch Kopfabschneiden tödteten und deren rasch herausgenommene Lebern schnell gewaschen, zerrieben und in absoluten Alkohol gebracht wurden. Der Alkohol war ebenfalls nach 24 Stunden zuckerreich, aber der zweite und zumal der dritte Alkoholaufguss enthielt nur minimale Mengen Zucker. Die Leber wurde nun weiter nach v. Wittich's Vorschrift behandelt und dabei Folgendes beobachtet:

1. Das (nach etwa 12 Stunden) zuerst abfiltrirte Glycerin reducirt Kupferlösung nicht.

2. Wurde dieses Glycerinfiltrat mit einer Glycogenlösung zusammengebracht und diese Mischung nach einiger Zeit mit Fehling'scher Lösung geprüft, so entstand die schönste Reduction.

3. Dieselbe Reduction trat aber auch ein, wenn das Glycerinfiltrat mit Wasser verdünnt und dieser verdünnte Extract mit Kupferlösung geprüft wurde.

Die gewonnenen Erfahrungen lehren uns:

- a. Für zuckerreiche Lebern ist die Methode nicht anzuwenden, weil Zucker in den Glycerinextract mit übergeht. v. Wittich erklärt selbst in einer spätern Arbeit¹⁾ „dass jene Auszüge absolut zuckerfrei nicht zu gewinnen sind“, während er in seiner ersten, früher citirten Arbeit sagt, die Glycerinlösung habe keinen Zucker gezeigt, selbst in solchen Fällen, in denen die frische Leber denselben unzweifelhaft nachweisen liess. Der Widerspruch erklärt sich vielleicht dadurch, dass v. Wittich früher „Stücke des frisch aus dem Körper genommenen Organs“ verwendet hatte, während dies für die spätere Controlarbeit nicht der Fall gewesen zu sein scheint, und der Glycerinauszug einer Kalbsleber, welche durch vier Stunden von der Pfortader aus von Wasser durchspült wurde, zeigte noch immer Zuckerspuren.

- b. Aber selbst wenn der Glycerinauszug zuckerfrei war, gab derselbe bald eine Zuckerreaction, wenn er durch Wasser verdünnt wurde. Diese Thatsache ist nur so zu erklären, dass in den

1) v. Wittich, Ueber das Leberferment. Pflüger's Archiv, Bd. VII.

Glycerinauszug beide Elemente für Zuckerbildung, nämlich Ferment und Glycogen, übergegangen waren.

v. Wittich wirft in seiner ersten Abhandlung selbst die Frage auf, wie es käme, dass, da das Leberparenchym doch unzweifelhaft Glycogen führe, gleichwohl keine Umwandlung des Letzteren durch das Leberferment erfolge, solange Letzteres in unverdünntem Glycerin sich befand, und findet die Erklärung darin, „dass schon nach der elementaren Zusammensetzung des Amylums und des Zuckers die Nothwendigkeit der Gegenwart des Wassers zu erwarten stand“. Die Abwesenheit des Wassers erklärt es vollkommen, warum Ferment auf Glycogen nicht wirken könne, wenn unverdünntes Glycerin mit der Leber in Berührung sei, aber der Wassermangel kann durchaus nicht verhindern, dass nicht bloss das Ferment, sondern auch Glycogen in den Glycerinextract übergehe, und es muss daher, sowie der filtrirte Glycerinextrat mit Wasser verdünnt wird, sogleich Zucker gebildet werden, wenn die Leber auch vollständig zuckerfrei war.

Es bedarf selbst nicht einmal der Zuthat von Wasser, wenn nur das Glycerin durch längere Berührung mit der Luft wasserhaltig wurde und daher beobachtet man, dass, wenn auch das erste nach kurzer, etwa zwölfstündiger Berührung mit der Leber abfiltrirte Extract keine Zuckerreaction zeigt, die späteren wasserhaltigen Filtrate eine Zuckerreaction nachweisen lassen.

Zwei einfache Versuche genügten zur Bestätigung, dass Glycogen in Glycerin vollkommen löslich sei, dass aber Wasser nöthig sei, damit ein Ferment auf das in Glycerin gelöste Glycogen wirke und dasselbe in Zucker umwandle.

Wir verrieben trockenes Glycogen mit Glycerin, filtrirten über Schwefelsäure, erhielten eine sehr opalisirende Flüssigkeit und setzten nun Speichel zu. Die Mischung gab in der Zeit, in welcher erfahrungsgemäss Speichel schon einen grossen Theil einer Glycogenlösung in Zucker umwandelt, noch keine Spur einer Reduction, sie trat aber sogleich deutlich ein, wenn die Glycerinlösung mit Wasser verdünnt wurde.

In einem zweiten Versuche wurde Speichel, welcher über SO_3 getrocknet war, mit trockenem Glycogen zusammengebracht, auf diese Mischung wurde Glycerin gegossen und im Exsiccator filtrirt. Die filtrirte Flüssigkeit reducirte gar nicht, es bildete sich aber rasch eine reducirende Flüssigkeit, nachdem das Filtrat eine Weile mit Wasser verdünnt gestanden hatte.

Bei der nach v. Wittich's Methode vor sich gehenden Extraction geschieht genau dasselbe, was in unserem letzten Versuche geschehen ist. In der durch absoluten Alkohol entwässerten Leber sind Glycogen und Ferment beisammen. Das mit der trockenen Leber verriebene Glycerin extrahirt Beide — Glycogen und Ferment. Das Ferment vermag nicht auf das Glycogen zu wirken, so lange das Glycerin wasserfrei ist. Dauert die Extraction lange, dann genügt das aus der Luft aufgenommene Wasser, um die Umwandlung des Glycogens in Zucker zu ermöglichen. Daher kommt es, dass fast immer der Glycerinextract Zucker enthält, es ist dies nicht der vorgebildete, sondern der im Extract selbst entstandene Zucker. Wenn v. Wittich ein solches Extract zuckerfrei fand und wenn es auch nach der Verdünnung mit Wasser keinen Zucker enthielt, musste es aus einer Leber extrahirt worden sein, die merkwürdigerweise glycogenfrei war. Wir hatten nicht Gelegenheit, eine solche Leber zu untersuchen, und selbst die Leber eines Hundes, welcher durch elf Tage nichts gefressen hatte, enthielt nicht bloss noch Zucker, sondern der nach v. Wittich dargestellte Glycerinextract verwandelte Glycogenlösung in Zucker, und gab mit Wasser verdünnt eine deutliche Reduction, enthielt also Ferment und Glycogen.

Wir hatten uns nun genügend durch Versuche mit dem Glycerinauszuge überzeugt, dass derselbe Glycogen in Lösung hält und durch directe Versuche hatten wir auch die Nothwendigkeit des Vorhandenseins von Glycogen nachgewiesen. Wir versuchten nun, ob nicht die Isolirung des Ferments aus der Glycerinlösung durch Fällern mit Alkohol gelingen würde. Es fiel, wie Alkohol dem Glycerinextracte zugesetzt wurde, ein reicher, weisser, flockiger Niederschlag heraus. Auf dem Filter schrumpfte dieser Niederschlag zu einer gelben trockenen Masse zusammen (ganz so wie es zuweilen bei Darstellung des Glycogens geschieht). Dieser getrocknete Niederschlag wurde in Wasser gelöst, ein Theil der Lösung (a) mit Speichel versetzt, ein anderer Theil (b) sich selbst überlassen. Der Theil a war rasch in eine reducirende Flüssigkeit umgewandelt, während der Theil b nur langsam, erst nach 2—3 Tagen eine reducirende Flüssigkeit darstellte. Der durch Alkohol gefällte Niederschlag bestand also auch zum grossen Theil aus Glycogen, welches eine mässige Menge einer sacharificirenden Substanz beigemengt erhielt.

W. Epstein und J. Müller¹⁾ geben an, dass sie Leberferment dargestellt haben, indem sie eine Leber zerkleinerten, schwach carbolisirten, bei 30° trockneten, die trockene zerriebene Masse mit Glycerin auszogen und das Glycerinfiltrat durch Alkohol fällten und den Niederschlag mit Glycerin wieder aufnahmen. „Wir erhielten auf diese Weise eine opalisirende Glycerinlösung, welche meist innerhalb 24 Stunden Glycogen in wässriger Lösung umsetzte.“ Unzweifelhaft enthielt die Glycerinlösung eine sacharificirende Substanz. Wäre der Lösung Speichel oder ein anderes Ferment zugesetzt worden, hätte es sich rasch gezeigt, dass Glycogen in reichlicher Menge in der Lösung vorhanden war. Die Opalisirung allein hätte genügt, darauf aufmerksam zu machen.

In jüngster Zeit hat Abeles²⁾ mitgetheilt, dass in der Leber frisch getödteter Thiere, welche durch Waschen, Eintauchen in siedendes Wasser zuckerfrei erhalten wurde, sich deutlich Zucker nachweisen liess, wenn der gekochte Leberbrei über Nacht in einem Raume sich befand, dessen Temperatur 10° nicht überstieg. Abeles schliesst aus dieser Beobachtung, dass das Leberferment ein postmortales Product sei, und giebt an, dass es ihm auch gelungen sei, „das Ferment aus der zerkochten Leber zu isoliren und auf seine Wirksamkeit zu prüfen“. Er hat zu diesem Zwecke die Leber nach Erlmeyer mit Salicylsäure extrahirt und das Filtrat mit starkem Alkohol gefällt. Der mit Alkohol gewaschene und getrocknete Niederschlag wurde in Wasser gelöst und in eine Glycogenlösung gebracht. Die Mischung zeigt „schon nach wenigen Stunden reducirende Eigenschaften, nach 12—24 Stunden war die Opalescenz der Glycogenlösung vollständig geschwunden und Letzteres ganz in Zucker umgewandelt“.

Unsere nach dieser Richtung angestellten Versuche gaben folgende Resultate:

Wir nahmen käufliche Kalbs- und Pferdelebern, kochten dieselben, wuschen den Brei so lange, bis keine Zuckerreaction vorhanden war. Der Brei wurde mit Salicylsäure haltigem Wasser versetzt. Schon nach 12 Stunden gab das Wasser wieder eine deutliche Zuckerreaction und diese steigerte sich, je länger das

1) Bericht der chemischen Gesellschaft. 8. Jahrgang IV.

2) Abeles: Beitrag zur Lehre von den sacharificirenden Fermenten. Med. Jahrbücher, 2. Heft. 1876.

Wasser mit der Leber in Berührung war. Nach 3—4 Tagen wurde das Wasser decantirt, dann filtrirt und das Filtrat mit Alkohol versetzt; es entstand ein blendend weisser Niederschlag, welcher solange mit Alkohol ausgewaschen wurde, bis keine Zuckerreaction nachzuweisen war. Der getrocknete Niederschlag wurde in Wasser gelöst, die Lösung opalisirte. Ein Theil derselben mit Speichel versetzt, gab rasch eine sehr schön reducirende Flüssigkeit, ein anderer Theil der Lösung, sich selbst überlassen, zeigte nach zwei Tagen eine mässige Zuckerreaction, ein dritter Theil mit einer Glycogenlösung versetzt, gab auch erst nach 24 Stunden eine deutliche Zuckerreaction, ein dritter Theil mit einer Glycogenlösung versetzt, gab auch erst nach 24 Stunden eine deutliche Zuckerreaction. Niemals wurde eine auch nur mässige starke Glycogenlösung vollständig in Zucker umgewandelt, ebenso wenig wurde die ursprüngliche opalisirende Lösung je wasserhell.

Diese Versuche bestätigen einerseits die Richtigkeit der Beobachtung, dass in der gekochten zuckerfreien Leber bei längerem Stehen an der Luft Zuckerbildung auftrate, dass also eine sacharificirende Substanz wirksam werde. Diese Substanz geht in die Lösung über und kann durch Alkohol präcipitirt werden; aber man ist nicht im Stande, dieselbe zu isoliren, der durch Alkohol bewirkte Niederschlag besteht zum grössten Theil aus Glycogen und enthält diese sacharificirende Substanz in minimaler Menge.

Das Auftreten des sacharificirenden Fermentes in der gekochten zuckerfreien Leber könnte nun so gedeutet werden, wie es Abeles gethan, dass das Leberferment ein postmortales Produkt sei. Um diese hochwichtige Frage zu erörtern, verfahren wir in folgender Weise: Eine Kalbsleber wurde zerschnitten, die Stücke in siedendes Wasser gegeben, und als sie weich gekocht waren, in einem Mörser zu feinem Brei zerrieben. Der Brei wurde mit Wasser mehr als eine Stunde gekocht, das milchig trübe stark zuckerhaltige Decoct wurde abfiltrirt, ein Theil desselben a) mit Alkohol versetzt, einem zweiten Theile b) wurde Essigsäure zugefügt.

In dem Filtrate a) entstand durch Alkohol ein schöner reicher weisser Niederschlag. Derselbe wurde solange gewaschen, bis er vollkommen zuckerfrei war. Auf dem Filter trocknete er zu einer gelben gummiartigen Masse, diese gab mit Wasser eine opalisirende Flüssigkeit, welche alle Glycogenreactionen zeigte. Wurde diese Lösung sich selbst überlassen, konnte man mit derselben nach

3—4 Tagen deutliche Zuckerreaction nachweisen, und diese Zuckerreaction oder besser gesagt, die durch diese Flüssigkeit bewirkte Kupferreduction wurde um so energischer, je länger die Flüssigkeit an der Luft stand.

Aus dem Filtrate b) waren durch Zusatz von Essigsäure weisse Flöckchen niedergefallen. Diese wurden mit Alkohol gut gewaschen, bis keine Zuckerreaction mehr auftrat, hierauf mit einer Glycogenlösung zusammengebracht. Nach einiger Zeit enthielt diese Flüssigkeit Zucker. Das Filtrat b) wurde von den durch Essigsäure entstandenen Flocken abfiltrirt und mit Alcohol behandelt, es bildete sich ein weisser Niederschlag, der sich jenem von a) vollständig gleich verhielt.

Wir hatten in diesen Versuchen aus dem wässerigen Leberdecoct eine Fällung erhalten, die sich gerade so verhielt wie jene, die aus dem Wasser dargestellt war, welches mit der gekochten Leber einige Tage in Berührung gewesen war. Der Niederschlag bestand in dem einen wie in dem andern Falle aus Glycogen und einer sacharificirenden Substanz. Es war in unseren Versuchen ausgeschlossen, an ein neugebildetes Ferment zu denken, da ja das Leberdecoct nach der Abkochung nicht weiter mit der Leber in Berührung gewesen war.

Es blieb nur noch die Deutung übrig, dass durch die Kochhitze das ursprüngliche Leberferment nicht vernichtet, sondern nur in seiner Wirkung lahm gelegt wurde, dass dasselbe allmählig wieder wirksam werde und dass dieses wieder reactivirte Ferment sowohl in dem wässerigen Extracte aus der gekochten Leber wie in dem Leberdecocte seine Wirkung äussere.

Um die Berechtigung dieser Anschauung zu prüfen, wurden Glycogenlösungen mit Speichel und mit Glycerinpancreasextract gekocht. In den Lösungen konnte auch nach mehreren Wochen keine Spur von Zucker nachgewiesen werden. Ebenso wenig waren wir im Stande, durch Speichel, den wir gesammelt und gekocht hatten, eine diastatische Wirkung hervorzurufen, auch nicht, nachdem dieser Speichel 8—10 Tage wieder gestanden hatte. Es war durch diese Versuche mindestens für Speichel und Pancreasferment sicher gestellt, dass die diastatische Wirkung derselben durch Kochhitze vernichtet wird, und es ist wohl mehr als wahrscheinlich: dass auch andere Fermente in gleicher Weise durch Kochhitze ihre sacharificirende Wirkung für immer einbüßen.

Wenn nun sowohl Neubildung wie Reactivirung des Leber-

ferments als Ursache für die Zuckerbildung in dem Leberdecocte wie im Extracte aus der gekochten Leber auszuschliessen war, mussten wir uns fragen, ob die Sacharification in diesen Fällen überhaupt auf ein bestimmtes, in einem Organ gebildetes Ferment zu beziehen sei, oder ob dasselbe nicht vielmehr durch ganz andere Bedingungen veranlasst sein könnte.

Mehrere Forscher, vor allen v. Wittich und Lépine, hatten schon nachgewiesen, dass in vielen thierischen Geweben eine sacharificirende Substanz vorhanden sei. v. Wittich¹⁾ giebt an, dass es ihm gelungen sei, ein diastatisches Ferment, wenn auch nur in geringer Menge, zu gewinnen aus dem Gesamtblute, dem Blutserum, dem Gewebe der Nieren, des Gehirns und aus der Schleimhaut des Magens, und er zieht aus diesem vielartigen Vorkommen den Schluss, „dass dieses Ferment nicht das Product des Zellenlebens im Drüsenparenchyme selbst oder doch nicht allein sei, dass es vielmehr ein dem allgemeinen Stoffwechsel seine Entstehung verdankender Körper sei“.

Lépine²⁾ fand in allen Körperorganen mit Ausnahme der Krystalllinse einen diastatischen Stoff, den er dadurch nachwies, dass er Theile der verschiedensten Körperorgane fein zerrieben mit viel Wasser in gekochtes Amylum brachte und bei 8° stehen liess, er konnte immer, wenn auch nicht immer in gleicher Menge, Zucker nachweisen. Lépine scheint im ersten Theile seiner Abhandlung diesen diastatischen Körper für ein Ferment zu halten, welches, wie v. Wittich meint, das Resultat des allgemeinen Stoffwechsels sei und sich durch Diffusion in die verschiedenen Organe verbreite.

Mit dieser Anschauung stimmt es nun nicht, dass gerade die Krystalllinse keine fermentirende Substanz besitze. Er erinnert an eine von Bernard³⁾ beobachtete Thatsache, dass, wenn frisch ausgewaschener Blutfaserstoff in Wasser gegeben und einige Tage der Sommertemperatur ausgesetzt wird, das abfiltrirte Wasser eine diastatische Wirkung zu üben vermag. Lépine machte einen ähnlichen Versuch mit der Krystalllinse, welche in frischem Zustande keine fermentirenden Eigenschaften besass. Wenn er dieselbe vier

1) v. Wittich, Weitere Mittheilungen über Verdauungsfermente. Pflüger's Archiv, Bd. III.

2) Lépine, Entstehung und Verbreitung des thierischen Zuckerfermentes. Bericht d. k. sächs. Gesellschaft d. Wissenschaften. Oktober 1870.

3) C. Bernard, Leçons de Physiologie expérimentale. Tome II, 1856.

Tage bei Sommertemperatur aufbewahrte und dann amylumhaltiges Wasser zufügte, bildete sich nach zwei Tagen eine beträchtliche Menge Zucker. Aus diesen und ähnlichen Versuchen hält er es für wahrscheinlich, dass das Ferment sich nicht in den Organen vorgebildet finde, sondern sich erst während der Versuche entwickele.

Wir haben unsere Versuche gleichfalls mit den verschiedensten Organbestandtheilen ausgeführt, und zwar mit Muskelsubstanz, mit Nieren und mit Hirn. Wir haben aber, und dadurch unterscheiden sich unsere Versuche von denen, welche Lépine und v. Wittich anstellten, diese Organtheile zuerst gekocht, gut ausgewaschen, uns speciell bei der Muskelsubstanz der Abwesenheit von Zucker versichert und dann Stückchen der klein gehackten Substanz in eine Glycogenlösung gegeben. Immer sahen wir nach einiger Zeit, zuweilen schon nach einigen Stunden, Zucker auftreten. Am energischsten wirkte das gekochte Gehirn, die Zuckerreaction konnte in der Glycogenlösung schon nach Ablauf weniger Stunden in eclatanter Weise nachgewiesen werden. Es war nicht möglich, an ein vorgebildetes Ferment zu denken, da dasselbe durch die Kochhitze zerstört worden wäre.

Alle die genannten Organe, wie verschieden auch sonst ihre Construction und Zusammensetzung war, hatten das eine gemeinsam, dass es Eiweissgewebe waren. Es lag also nahe, zu untersuchen, wie reine Eiweisskörper auf Glycogenlösungen wirkten.

Wir nahmen als erstes Versuchsobject chemisch reines, von Wurtz dargestelltes Serumeiweiss (seit Jahren in unserem Laboratorium befindlich). Die Wirkung dieses Eiweisses auf Glycogen war eine eclatante. Eine wässrige Lösung mit einer Glycogenlösung zusammengemischt, bewirkte schon nach einer Stunde eine Umwandlung in Zucker, und je länger die Berührung dauerte, desto mehr Zucker wurde gebildet. Wurde das Serumeiweiss gekocht und dann mit Glycogen zusammengebracht, trat die diastatische Wirkung später auf, wurde aber nach zwei Tagen sehr energisch.

Die nächsten Versuche wurden mit chemisch reinen Präparaten von Eialbumin, von Casein und von Fibrin angestellt. Herr Prof. von Gorup-Besanez hatte die Güte gehabt, diese Präparate in seinem Laboratorium darstellen zu lassen.

Eialbumin verhielt sich ganz wie Serumalbumin. Die Lösung desselben bewirkte schon nach wenigen Stunden die Umwandlung von Glycogen in Zucker. Die Fehling'sche Lösung wurde durch

das gelöste Eiweiss violett gefärbt und zugleich bildete sich ein schöner rother Niederschlag von Kupferoxydul. Das Casein war anscheinend in Wasser unlöslich, es brachte auf Kupferlösung keine Wirkung hervor. Wurde das in Wasser vertheilte Casein mit Glycogen zusammengebracht, bedurfte es mehrerer Tage, ehe eine Zuckerbildung nachzuweisen war. Eigenthümlich war es, dass dasselbe Casein, nachdem wir es einige Monate aufbewahrt hatten, in seiner Wirkung viel energischer wurde, dass die diastatische Wirkung weit rascher, schon nach 12 Stunden, und weit intensiver auftrat. Um über den Grad der Löslichkeit Aufschluss zu erlangen, wurde auf Casein destillirtes Wasser gegossen und nach 24 Stunden abfiltrirt. In dem Filtrate bewirkte Essigsäure eine leichte Trübung. Dieses Filtrat, mit Glycogenlösung gemengt, wirkte diastatisch und nach 24 stündiger Berührung bekam man eine eclatante Zuckerreaction. Das Casein wurde nun abermals mit Wasser übergossen und diese Procedur sechsmal wiederholt, nachdem das Wasser jedesmal durch 24 Stunden mit dem Casein in Berührung gewesen war. In den letzten Filtraten wurde durch Essigsäure keine Trübung hervorgebracht, bei Hinzufügung von Alkohol bildete sich an den Berührungsstellen ein leichter weisser Ring, es war also noch immer eine Spur von Eiweiss in's Wasser übergegangen, aber auch dieses letzte Filtrat wirkte in ganz eclatanter Weise diastatisch, und in einer Glycogenlösung, welche zwei Tage mit demselben in Berührung war, konnte mittelst Fehling'scher Lösung die schönste Zuckerreaction nachgewiesen werden.

Wer diesen letztgenannten Versuch auch nur einmal ausgeführt hat, wird nicht daran zweifeln, dass man es hier mit einem diastatischen Ferment zu thun hat. Die Wirkung des Caseinwassers auf Glycogen unterscheidet sich von der Speichelwirkung nur durch langsames Auftreten, während gerade die charakteristische Eigenschaft der Fermente, schon in minimalen Mengen zu wirken, bei dem Caseinwasser in eminentester Weise zur Erscheinung kommt.

In einem weiteren Versuche wurde eines jener Waschwässer, in welchem Alkohol nur noch ganz minimale Eiweissmengen nachwies, in zwei gleiche Theile getheilt. Die eine Hälfte a) wurde unmittelbar einer Glycogenlösung zugefügt. Die andere Hälfte b) wurde zuerst gekocht und dann einer Glycogenlösung zugesetzt. Die Lösung mit dem Waschwasser a) wirkte schon nach 24 Stunden deutlich reducirend, in der Lösung mit Waschwasser b) war die

Anwesenheit von Zucker erst nach drei Tagen nachzuweisen. Durch das Kochen war das Ferment zerstört worden, hatte sich aber aus dem in minimaler Menge vorhandenen Eiweisskörper des Waschwassers wieder neu gebildet.

Weder das im Wasser suspendirte Casein, noch das Caseinwasser bringen auf die alkalische Kupferlösung die bekannte Eiweissreaction hervor. Die Zuckerreaction ist dadurch um so schöner und reiner.

Fibrin in Wasser suspendirt und mit Glycogenlösung in Berührung gebracht, bleibt vollkommen wirkungslos, ebenso wenig vermag Fibrinwasser eine diastatische Wirkung hervorzurufen. Das Fibrin ist aber auch vollständig im Wasser unlöslich, und in dem vom Fibrin abfiltrirten Wasser ist nach keiner Methode eine Spur Eiweiss nachzuweisen. Wird Fibrin mit Kalilauge versetzt, dann bringt dasselbe in Kupferlösung eine schwach violette Färbung hervor, aber auf Glycogen bleibt auch dieses alkalische Fibrinwasser unwirksam.

Diese Erfahrungen, die wir mit Fibrin machten, beweisen, dass die diastatische Wirkung an einen in Wasser löslichen Eiweisskörper gebunden sei.

Diese Thatsache wurde beim Fibrin selbst noch in anderer Weise bestätigt. Wir nahmen bei Gelegenheit einer Thiersection ein im Herzen gefundenes Fibringerinnsel und wuschen es durch mehrere Tage, bis es blendend weiss, ungefähr wie der feinste weisse Papierbrei ward.

Es wurde dann von Neuem Wasser aufgegossen, nach 24 Stunden hatte sich Zucker gebildet. Alle späteren Waschwasser hatten dieselbe Wirkung. Aber in allen konnte durch Alkohol ein gelöster Eiweisskörper nachgewiesen werden. Das Fibrin hatte entweder trotz des langen Waschens noch lösliche Eiweisskörper eingeschlossen gehalten oder war selbst noch theilweise löslich und verlor, wie in dem Präparate von v. Gorup, erst durchs Trocknen seine Löslichkeit vollständig.

Bernard¹⁾ theilt mit, dass er Blutfaserstoff in Wasser gegeben und während der heissen Sommerzeit sich selbst überlassen habe. Nach einigen Tagen habe sich ein Theil des Fibrins gelöst und diese Lösung hatte die Eigenschaft, Stärkekleister in Zucker umzuwandeln. Bernard hält das gebildete Ferment für ein Zer-

1) l. c.

setzungsprodukt. Er sieht in dem Speichelferment ein Zersetzungsprodukt und behauptet, der Speichel sei um so wirksamer, je mehr derselbe unter krankhaften Bedingungen secernirt wurde, d. h. je weiter die Zersetzung (*la décomposition*) einzelner seiner Bestandtheile und insbesondere des Mundschleims vor sich gegangen ist.

Dieser Auffassung widerspricht die Thatsache, dass auch der Parotidenspeichel, der direct aus der Parotis gewonnen wird, in höchst energischer Weise diastatisch wirkt. Dieser Auffassung widerspricht auch die energisch sacharificirende Wirkung des frischen Pancreasextracts, und endlich die im Momente des Todes eintretende rasche und copiose Zuckerbildung in der Leber.

Zu unsern Versuchen mit den verschiedenen Organgeweben hatten wir frisch getödtete Thiere benutzt und, wenn man selbst annehmen wollte, dass in diesen, z. B. im Gehirn, schon nach einigen Stunden eine Zersetzung eingeleitet und dadurch das diastatische Ferment entwickelt wurde, ist doch diese Annahme undenkbar für chemisch reine Eiweisskörper, wie Serumalbumin, Blutalbumin oder Casein, welche bei gewöhnlicher Zimmertemperatur mit Wasser gemengt oder gelöst schon nach wenigen Stunden die eclatanteste Zuckerbildung in der Glycogenlösung, mit der sie gemengt wurden, nachweisen liessen. Gerade das chemisch reine und vollständig unlösliche Fibrin hat diese diastatische Wirkung nicht geübt und auch dann nicht, nachdem das Fibrin durch sehr viele Tage mit Glycogen in Berührung war.

Die Resultate unserer mitgetheilten Versuche lassen sich in folgende Punkte zusammenfassen:

1. Die Eiweiss haltigen Körpergewebe, ebenso alle Eiweisskörper, welche entweder ganz oder auch nur theilweise im Wasser löslich sind, besitzen die Fähigkeit, bei kürzerer oder längerer Berührung mit Glycogen eine sacharificirende Wirkung zu üben. Durch Kochen der den Eiweisskörper enthaltenden wässerigen Flüssigkeit wird die diastatische Wirkung momentan sistirt, tritt aber nach 2—3 Tagen wieder auf. Es genügen die minimalsten Mengen löslichen Eiweisses, um sacharificirend zu wirken.

2. Die Wirkung der erwähnten Eiweisskörper auf Glycogen ist qualitativ mit jener des Speichels und des Pancreasextractes identisch. Dagegen besteht ein wesentlicher Unterschied sowohl in Bezug auf die Quantität und in Folge dessen auch auf die

Schnelligkeit der Wirkung. Während sich in einer mit Speichel oder Pancreasextract zusammengebrachten Glycogenlösung schon nach wenigen Minuten Zucker nachweisen lässt, dauert es bei den Eiweisskörpern mindestens 1—2 Stunden und bei manchem, z. B. bei Caseinwasser oder bei gekochten Albuminaten, selbst 1—2 Tage, ehe Zucker nachzuweisen ist und die Menge des gebildeten Zuckers ist immer nur verschwindend klein im Vergleiche mit jener, welche durch Speichel und Pancreasextract erzeugt wird. Denselben quantitativen Unterschied finden wir zwischen der Zuckerbildung in der frischen Leber eines getödteten Thieres und jener, welche in der gekochten Leber auftritt. Die Zuckerbildung in der gekochten Leber ist auf diastatische Wirkung des eiweisshaltigen Lebergewebes zu beziehen, während in der frischen nicht gekochten Leber höchst wahrscheinlich gerade so wie im Speichel und Pancreassecrete ein diastatisches Ferment in grosser Menge angehäuft ist.

3. Wir besitzen bis jetzt kein Mittel, das Leberferment zu isoliren. Nach allen bisherigen Methoden wird in erster Linie Glycogen extrahirt und dieses hält ein diastatisches Ferment beigemengt.

4. Es bestätigt sich vollkommen, dass in einer reinen Glycogenglycerinlösung Fermente unwirksam sind. Die Zuckerbildung tritt sogleich ein, wenn dem Gemische Wasser hinzugefügt wird.

II.

Ueber die Umwandlung von Glycogen durch Speichel- und Pancreasferment.

(Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XIX. 1879.)

Ich hatte die Absicht zu prüfen, ob sich Leberglycogene von Hunden, welche bei verschiedener Ernährungsweise der Thiere gewonnen waren, gegen diastatische Fermente verschieden verhielten. Von zwei gleich grossen Hunden war der eine ausschliesslich mit Fleisch, der andere mit Kartoffeln und Brod gefüttert. Das Glycogen wurde nach Brücke's Methode dargestellt, sorgfältig gereinigt und vollständig getrocknet.

Zunächst sollte das Verhalten der zwei gewonnenen Glycogenarten gegen Speichel und Pancreasextract geprüft werden. Ich benutzte für die Versuche menschlichen Mundspeichel und Pancreasextract von Hunden und Kälbern, und zwar entweder frisches wässeriges Extract oder das nach Wittich's Methode dargestellte Glycerinextract.

Auf Grundlage der Angaben aller chemischen und physiologischen Lehrbücher war ich im guten Glauben, dass das Glycogen durch Speichel oder Pancreasferment vollständig in Traubenzucker umgewandelt werde. Ich wollte also nur zunächst prüfen, ob die Zeitdauer für diese Umwandlung eine verschiedene sei, je nachdem das Glycogen bei der einen oder bei der anderen Ernährungsweise gebildet war. Doch die Ergebnisse waren ganz andere, als ich erwartet hatte.

Ich hatte das eine Ergebniss bereits vor längerer Zeit in Kürze mitgetheilt (Centralblatt für med. Wissensch. 1876 No. 48). Der Rahmen der Arbeit hat sich allmählich erweitert, ich habe dieselbe später in Gemeinschaft mit Dr. Kratschmer fortgesetzt. Zahlreiche Versuche wurden im Laufe von zwei Wintersemestern angestellt. Ich will nun hier über diese Arbeit ausführlich berichten

und nur von vorn herein bemerken, dass sich die beiden Glycogenarten gegen die angewendeten Fermente vollkommen und nach jeder Richtung identisch verhalten¹⁾, dass also die zu besprechenden Ergebnisse unserer Versuche sich sowohl auf Fleischglycogen wie auf Brodglycogen beziehen.

Eine gewogene Menge Glycogen wurde in einer gemessenen Menge Wasser gelöst. Die Lösung bildete eine opalisirende Flüssigkeit. Es wurde nun Speichel oder Pancreasextract, in einzelnen Versuchen Beides, hinzugefügt. Die Flüssigkeit wurde entweder in dem 18° warmen Zimmer stehen gelassen, oder auf einer Ofenplatte einer Temperatur von 40—45° ausgesetzt, in einzelnen Versuchen im Wasserbade auf 60—65° erwärmt. Bei höherer Temperatur wurde das Ferment rasch unwirksam. Schon nach kurzer Zeit hatte sich die Lösung in ihrem Aussehen umgewandelt, die milchige opalisirende Flüssigkeit begann sich zu klären, in vielen Versuchen nach 20 Minuten, in anderen nach 40 Minuten war sie klar, wasserhell, mit einigen vom Speichel oder Pancreasextract herrührenden Flocken am Boden. Nach bisher gültiger Annahme sollte bei diesem Klärungsprocesse das Glycogen sich in Dextrin umgewandelt haben und nun erst mit Hülfe des Ferments das Dextrin in Zucker übergehen. Der Process der Zuckerbildung oder der gänzlichen Ueberführung des Glycogens in Zucker sollte dann beendigt sein, wenn kein Dextrin mehr in der Flüssigkeit nachgewiesen werden konnte. Die Prüfung mit Alkohol wäre, so wurde angenommen, die beste Controle für das Vorhandensein von Dextrin, da auch das Achroodextrin, welches durch Jodkaliumjodlösung nicht mehr angezeigt wird, durch Alkohol gefällt wird. Ich setzte daher jeden Fermentationsversuch so lange fort, bis der Alkohol

1) Anm.: Ich lese zu meiner Ueberraschung in einer Arbeit von L. Langstein („Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiss“. Ergebnisse der Physiologie. I. 1902), dass durch meine Vermuthung veranlasst, dass sich je nach Art der Ernährung verschiedene Modificationen von Glycogen bilden „eine Hypothese, deren Richtigkeit Schtcherbakoff bewiesen zu haben glaubt“ v. Mering dieselbe auf Grund seiner Versuche widerlegt habe. Die obige Mittheilung, die, wie es scheint, leider übersehen wurde, beweist, dass ich nie eine „Hypothese“ nach dieser Richtung aufgestellt und meine Vermuthung über die mögliche Verschiedenheit der beiden Glycogene gegenüber von Fermenten auf Grundlage der zu diesem Zwecke sogleich angestellten Versuche als nichtig erklärt habe.

in einer Probe der Flüssigkeit keine bemerkenswerthe Trübung mehr bewirkte. Es dauerte dies oft ziemlich lange. Während Jodkaliumjodlösung sich gegenüber der Glycogenlösung, sowie dieselbe vollständig geklärt war, unwirksam zeigte, d. h. dieselbe einfach gelb färbte, dauerte die Trübung durch Alkohol oft 12—18—24 Stunden, erst nach dieser Zeit blieb die Flüssigkeit auf Zusatz von Alkohol vollständig klar und nur an dem Berührungspunkte der Probenflüssigkeit mit dem Alkohol bildete sich in einzelnen Versuchen ein zarter weisser Ring, der aber nach erneutem Zusatz von Ferment und abermaligem Stehenlassen bei erneuter Prüfung mit Alkohol nicht verschwunden, ja zuweilen etwas stärker aufgetreten war. Nach vollendeter Fermentation wurde mittelst Fehling'scher Lösung die quantitative Zuckerbestimmung ausgeführt. Bei den meisten Versuchen wurde auch die Ablenkung am Soleil-Wentzke'schen Polarisationsapparate bestimmt. (In dem benutzten Apparate zeigt die Ablenkung um je einen Theilstrich der Scala für die 0,2 m lange Röhre ca. 0,3 % Traubenzucker an.)

Ich lasse aus der Zahl der Versuche hier einige folgen:

Versuch 1.

0,200 Grm. Glycogen in Wasser gelöst, mit Speichel versetzt, durch 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die vollständig klare Lösung wurde filtrirt. Das Filtrat betrug 52 Cc. Zur Reduction von 5 Cc. Fehling'scher Flüssigkeit wurden verbraucht 32 Cc. der Lösung. Die ganze Lösung enthielt also 0,082 Grm Zucker = 41 %. Im Polarisationsapparate betrug die Ablenkung 4 Theilstriche.

Versuch 2.

0,200 Grm. Glycogen wurden in Wasser gelöst mit Glycerinpancreas-extract versetzt. Es erfolgt rasche Klärung. Durch 24 Stunden im Zimmer stehen gelassen. Der Zuckergehalt beträgt 47,4 %. Die Ablenkung im Soleil-Wentzke'schen Apparate 3.

Versuch 3.

1 Grm. Glycogen mit Speichel und frischem Pancreasextract versetzt, durch 2 Tage auf der 40—50° warmen Ofenplatte stehen gelassen. Die Zuckerbildung ergab 47,3 %. Im Polarisationsapparate Ablenkung 5. Ich hatte der Flüssigkeit von Neuem Speichel hinzugefügt, abermals einige Tage stehen gelassen. Die Zuckerbestimmung gab dasselbe Resultat.

Versuch 4.

1 Grm. Glycogen in 100 Cc. Wasser gelöst, mit Speichel versetzt, im Wasserbade einer Temperatur von 50° durch 24 Stunden ausgesetzt. Die gebildete Zuckermenge betrug 24 %. Es wurde der Flüssigkeit abermals Speichel zugesetzt, nach weiteren 24 Stunden war die Zuckermenge unverändert geblieben, die Prüfung zeigte, dass in der Flüssigkeit viel wirksamer Speichel vorhanden war.

Versuch 5.

1,294 Grm. Glycogen in 100 Cc. Wasser gelöst, mit Speichel versetzt, durch 24 Stunden auf der erwärmten Ofenplatte stehen gelassen. Die Zuckermenge betrug 44 $\frac{9}{10}$. Zusatz von frischem Pancreaesextract. Der Zuckergehalt blieb unverändert.

Versuch 6.

1,170 Grm. Glycogen in 50 Cc. Wasser gelöst, mit viel Speichel versetzt, im Wasserbade bis auf 68° erwärmt. Nach 24 Stunden betrug die Zuckermenge 30 $\frac{9}{10}$. Die Flüssigkeit war noch schwach opalisirend.

Es wurde von Neuem Speichel hinzugesetzt, die Flüssigkeit auf die leicht erwärmte Ofenplatte gestellt, klärte sich vollständig. Nach 48 Stunden betrug die Zuckermenge 38,1 $\frac{9}{10}$.

Versuch 7.

0,700 Grm. Glycogen in 100 Cc. Wasser gelöst, mit Speichel versetzt, auf die schwach (30–35°) erwärmte Ofenplatte gesetzt, nach 40 Minuten war die Opalescenz gänzlich geschwunden. Jodkaliumjodlösung bewirkte bloss eine schwache Gelbfärbung. Der Zuckergehalt betrug 38 $\frac{9}{10}$. Ablenkung 7. Nachdem die Flüssigkeit durch 24 Stunden auf dem Ofen gestanden hatte, war der Zuckergehalt auf 43,2 $\frac{9}{10}$ gestiegen.

Von dieser Flüssigkeit werden 20 Cc. von Neuem mit Glycogen versetzt und wieder für 24 Stunden auf die Ofenplatte gestellt. Es waren aus dem zugesetzten Glycogen wieder c. 43 $\frac{9}{10}$ Zucker gebildet. Es war also noch reichlich wirksamer Speichel vorhanden gewesen.

Versuch 8.

0,610 Gr. Glycogen in Wasser gelöst, mit Speichel versetzt, bei Zimmertemperatur durch 20 Minuten stehen gelassen. Die Flüssigkeit war klar, Jodkaliumjodlösung unwirksam, die Zuckermenge betrug 30,8 $\frac{9}{10}$. Nachdem diese Flüssigkeit durch 48 Stunden bei derselben Temperatur gestanden hatte, war der Zuckergehalt auf 40 $\frac{9}{10}$ gestiegen.

Die Resultate der aufgezählten, wie noch vieler anderer Versuche lassen sich im folgenden zusammenfassen:

1. Es ist unrichtig, wie bisher angenommen wurde, dass die Zuckerbildung erst dann auftritt, wenn die Flüssigkeit vollständig klar geworden, d. h. dass das Glycogen erst als Zwischenstufe Dextrin werden müsse, ehe es in Zucker umgewandelt wird. Die Zuckerbildung beginnt, sowie der Speichel mit dem Glycogen in Berührung tritt, und ehe die Glycogenlösung noch vollständig geklärt ist, hat sich bereits ein Theil derselben in Zucker umgesetzt. Am belehrendsten nach dieser Richtung ist der Versuch 6. In jenem Versuche wurde die Glycogenlösung in ein heisses Wasserbad gesetzt. Die Temperatur der Flüssigkeit stieg allmählig auf 38°, der Speichel wurde unwirksam, die vollständige Umwandlung des Glycogens wurde gehemmt, ein Theil blieb unverändert, wie dies

die noch schwache Opalescenz der Flüssigkeit zeigte; trotzdem hatten sich bereits 30 % Zucker gebildet.

2. Die vollständige Klärung der Glycogenlösung ist, mindestens für Lösungen, die bis zu 1 % Glycogen enthalten, in 20 bis 40 Minuten vollendet.

3. Mit vollendeter Klärung findet sich bereits eine sehr beträchtliche Menge Zucker in der Lösung, doch dauert die Zuckerbildung noch viele Stunden fort und ist oft erst nach 24 Stunden, in einzelnen Fällen sogar erst nach 48 Stunden vollendet. Das grösste Quantum der Umwandlung trifft aber auf die ersten 20 bis 40 Minuten, wie dies die Versuche 7 und 8 lehren. In dem einen Falle betrug das Endresultat nach 24 Stunden 43 %, während schon nach 40 Minuten 38 % Zucker gebildet waren, die erste, nach 20 Minuten vorgenommene Untersuchung hatte bereits 30 % ausgewiesen.

4. Die Zuckerbildung dauert noch lange fort, wenn Jodkaliumjodlösung keine Farbenveränderung mehr hervorbringt.

Das bedeutendste und überraschendste Ergebniss meiner Versuche war, dass nicht, wie erwartet wurde, eine der Gesamtmenge des Glycogens entsprechende Quantität Zucker sich gebildet hatte, dass vielmehr nur ein Bruchtheil des Zuckers, welcher entstehen sollte, wenn die ganze gelöste Glycogenmenge in Traubenzucker umgewandelt worden wäre, nachgewiesen werden konnte. Der Prozentsatz des gebildeten Zuckers war kein constanter, er war meist höher bei Pancreaszusatz als bei Speichelszusatz, am meisten schien er beeinflusst durch die Temperatur, bei welcher die Fermentwirkung stattfand. Bei Zimmertemperatur schwankte er zwischen 38 und 42 %, bei höherer Temperatur stieg er auf 45 %, aber selbst bei der höchsten Temperatur, bei welcher das Ferment noch seine volle Wirksamkeit behielt, betrug der Zuckergehalt nicht mehr als 49 % (Versuch 4). Ich hatte mich überzeugt, dass, nachdem die Lösung 48 Stunden im Wasserbade bei 50° gestanden hatte, noch viel wirksamer Speichel vorhanden war, und trotzdem hatte in den zweiten 24 Stunden der Zuckergehalt gar nicht zugenommen.

Es war nun die nächste Frage, welches sind die durch die Einwirkung der diastatischen Fermente entstandenen Umwandlungsprodukte? Die wenigen Versuche, welche ich in Bezug auf das Verhalten der durch die Fermente umgewandelten Flüssigkeit gegen den polarisirten Lichtstrahl angestellt hatte, zeigten, dass die Ab-

lenkung stets eine beträchtlich grössere war, als der durch Reduction der Kupferlösung berechneten Menge von Traubenzucker entsprach, sie war selbst grösser als sie gewesen sein müsste, wenn das gesammte Glycogen in Traubenzucker umgewandelt worden wäre.

Diese Erfahrung liess nun eine dreifache Deutung zu. a) Es hatte sich entweder neben Traubenzucker noch Dextrin gebildet, welches durch Fermente nicht weiter umgewandelt wird und die starke Rechtsdrehung veranlasst. b) Es konnte aus dem Glycogen eine Zuckerart entstanden sein, welche Kupferoxyd in geringerem Grade reducirt als Traubenzucker, aber den polarisirten Lichtstrahl stärker ablenkt als dieser. c) Es konnte das Glycogen sich in einen solchen von Traubenzucker verschiedenen Zucker und in Dextrin umgewandelt haben.

Ich hatte, als ich zuerst in der bereits erwähnten vorläufigen Notiz des Centralblattes f. med. Wissensch. das Ergebniss meiner ersten Versuche mittheilte, darauf aufmerksam gemacht, dass die gewonnenen Thatsachen nach verschiedenen Richtungen gedeutet werden können, und dass erst eine eingehende Arbeit darüber Klarheit schaffen müsse.

Mein erster Gedanke war, es handle sich um ein Gemenge von Traubenzucker und Dextrin, und ich wollte nun durch Säuren die Umwandlung des Dextrins bewirken. Ich prüfte nun zuerst die Wirkung von SO_3 und CLH auf Glycogen. Durch Kochen einer Glycogenlösung mit einer dieser Säuren klärte sich die Lösung in wenigen Minuten. Die Jodkaliumjodlösung färbte die Flüssigkeit roth, Kupferoxydlösung wurde schwach reducirt. Wird das Kochen längere Zeit fortgesetzt, dann tritt zuerst der Moment ein, in welchem Jodkaliumjodlösung nicht mehr färbend wirkt, Alkohol aber eine beträchtliche Trübung hervorruft, und wenn die Flüssigkeit noch weiter gekocht wird, bringt auch schliesslich Alkohol keine Trübung mehr hervor und die Zuckerprobe weist einen beträchtlichen Zuckergehalt nach. In meinen Versuchen fand ich stets, dass Salzsäure viel energischer auf die Umwandlung des Glycogens wirke als Schwefelsäure. Aber auch mittelst Salzsäure ist man nicht im Stande, selbst wenn man mehrere Stunden kocht, mehr als 70—76% des Glycogens als Traubenzucker nachzuweisen. Noch auffallender ist das Verhältniss der beiden genannten Säuren, wenn die mit ihnen versetzte Flüssigkeit im Wasserbade digerirt wird. Während in einer mit SO_4 versetzten Glycogenlösung, nach-

dem dieselbe drei Tage auf dem Wasserbade bei mässiger Temperatur digerirt wurde, nur wenige Procente Zucker nachgewiesen werden konnten, gab eine mit Salzsäure unter ähnlichen Verhältnissen behandelte Glycogenlösung einen weit beträchtlicheren Zuckergehalt. Die Umwandlung des Glycogens in Zucker gelang aber vollständig, wenn die mit Säure versetzte Lösung in einer aus dickem Glas geformten zugeschmolzenen Röhre im kochenden Wasserbade durch 48—72 Stunden erhitzt wurde, und auch da zeigte es sich, dass Schwefelsäure längere Zeit in Anspruch nahm als Salzsäure, um die vollständige Umwandlung herbeizuführen.

Nachdem die Methode gewonnen war, das Glycogen vollständig in Zucker umzuwandeln, verfuhr ich in folgender Weise. Eine gewogene Glycogenmenge wurde in Wasser gelöst, mit Speichel oder Pancreasextract versetzt, und bei höherer Temperatur so lange damit stehen gelassen, als noch eine Fermentwirkung nachweisbar war. Wenn durch das Ferment keine weitere Umwandlung in Zucker erfolgte, wurde ein gemessener Theil der Flüssigkeit mit einigen Tropfen concentrirter Schwefelsäure oder Salzsäure versetzt, in eine Glasröhre gegeben, diese zugeschmolzen und in ein kochendes Wasserbad gehängt, darin 2—3 Tage gelassen und nun abermals in dieser Flüssigkeit der Zucker bestimmt.

Ein Beispiel aus vielen möge die gewonnenen Resultate klar legen. Ein Gramm Glycogen in Wasser gelöst, mit Speichel versetzt, auf der Ofenplatte durch 24 Stunden stehen gelassen, filtrirt, das Filtrat auf 100 Ccm ergänzt. Jodkaliumjodlösung wirkungslos, Alkohol bewirkt an der Berührungsfläche eine minimale weisse Trübung, Zuckerbestimmung ergiebt 0,420 Grm. für die Gesamtflüssigkeit. Nach weiteren 24 Stunden dasselbe Resultat. Von dieser Lösung wurden 50 Ccm. mit 5 Tropfen concentrirter CLH versetzt, in einer geschmolzenen Röhre im Wasserbad durch 36 Stunden erhitzt. Die Zuckerbestimmung weist jetzt für die Gesamtflüssigkeit 0,980 Grm. Zucker nach. Wir hatten somit nahezu die gesammte dem Glycogen entsprechende Menge von Traubenzucker erhalten.

Die eben dargelegte Methode hatte ich Musculus¹⁾ entlehnt,

1) Musculus, M. F.. Remarques sur la transformation de la matière amylacée en glycose et dextrine. Annales de Chimie et de Physique. 3^{me} Série tome LX.

er hatte sie zuerst angewendet, um die durch Diastase nicht weiter veränderliche Amylumlösung in Traubenzucker umzuwandeln.

Musculus hatte durch Einwirkung von Diastase auf Stärkekleister nur $\frac{1}{3}$ der geforderten Zuckermenge erhalten. Nachdem er die Flüssigkeit in geschlossener Röhre im Salzbad bei 108° durch 4 Stunden erhitzt hatte, war die Stärke in die ihr entsprechende Traubenzuckermenge umgewandelt. Er schloss daraus, dass der frühere durch Diastase allein entstandene Zucker, den man als Maltose, Malzzucker, bezeichnete, ein Gemenge von Traubenzucker und Dextrin sei, und meinte, dies sei dadurch bewiesen, weil durch Erhitzen die ganze fehlende Traubenzuckermenge entstanden sei. In gleichem Sinne glaubte ich schliessen zu dürfen, dass der durch Speichel- und Pancreasextract gebildete Zucker Traubenzucker sei, weil durch Umwandlung des Dextrins in der geschlossenen Röhre die Gesamtmenge des dem Glycogen entsprechenden Zuckers entstanden sei.

Ich war so weit in meiner Arbeit, als ich erst die ganze Unrichtigkeit des Raisonnements, auf welches ich wie Musculus die Versuche gegründet hatte, erkannte. Es war ja nämlich ganz gut denkbar, wenn auch nicht erwiesen, dass die Säure nicht blos das Dextrin in Zucker umwandle, sondern dass sie auch aus Zucker mit geringem Reduktionsvermögen einen Zucker mit hohem Reduktionsvermögen mache. Das durch die Fermente entstandene Gemenge hätte aus Zucker mit niederem Reduktionsvermögen und aus Dextrin bestehen können, und es konnte nun Beides durch die Säure in Traubenzucker, und zwar in der dem Glycogen entsprechenden Menge umgewandelt worden sein.

Die angewandte Methode war also nicht im Stande, die Frage über die Natur des Zuckers zu lösen.

O. Nasse¹⁾ nimmt an, dass der durch das Speichel- und Pancreasferment aus Amylum wie aus Glycogen gebildete Zucker kein Traubenzucker sei, sondern eine Zuckerart mit geringerem Reduktionsvermögen. Es hat diesen Zucker Ptyalose genannt.

Zur Feststellung des Reduktionsvermögens des durch Fermente gebildeten Zuckers hat Nasse¹⁾ folgenden Weg eingeschlagen. Er hat die durch Fermente vollkommen umgewandelten Kohlehydrate,

1) O. Nasse, Bemerkungen zur Physiologie der Kohlehydrate. Pflüger's Archiv, Band XIV.

die er mit den Namen Amylum-Ptyalose und Glycogen-Ptyalose bezeichnet, mit SO_3 gekocht und hat gefunden, dass das Reductionsvermögen der Flüssigkeit jetzt verdoppelt sei, und er schliesst nun daraus, der früher durch Ferment gebildete Zucker besitze nur die Hälfte des Reductionsvermögens des nun entstandenen Traubenzuckers. Nasse hat meinen bei den gleichen Versuchen begangenen und früher dargelegten Irrthum nach entgegengesetzter Richtung gemacht. Nasse vergass, dass durch die Säure nicht blos eine Umwandlung des durch Fermente gebildeten Zuckers entstehe, sondern dass auch das mit in der Lösung vorhandene Dextrin in Zucker umgewandelt werde.

Nasse sagt uns zwar, er habe seine Ptyalose durch Dialyse zu isoliren gesucht, aber er fügt selbst hinzu, dass es ihm noch nicht gelungen sei, sie in solcher Reinheit darzustellen, um das Drehungsvermögen zu bestimmen. Das seine Ptyalose verunreinigende Element war wahrscheinlich Dextrin, und ebenso wie das übergegangene Dextrin es unmöglich macht, das Drehungsvermögen festzustellen, da das Dextrin sich an der Ablenkung mit betheiligte, ebenso musste es unmöglich sein, im Dialysate das Reductionsvermögen des durch Fermente umgewandelten Zuckers zu bestimmen, da das Dextrin bei der Behandlung des Dialysats mit SO_3 gleichfalls in Zucker übergegangen war, ein Theil des Zuckerplus musste von dem durch Säure umgewandelten Dextrin herrühren, und die beiden gefundenen und aus verschiedenen Quellen stammenden Zuckermengen konnten daher nicht als Grundlage dienen, um verschiedene Reductionsvermögen oder gar als Verhältniss derselben zu einander festzustellen.

Ein einfacher Versuch hätte Nasse überzeugen können, dass Zucker von Dextrin durch Dialyse nicht zu trennen sei. Wir haben allerlei käufliche Dextrine, mit Zucker gemischt, auf den Dialysator gebracht, immer fanden sich beide Substanzen in Dialysate. Wir haben nun Glycogen, welches durch Speichel oder Pancreasextrakt bis zur äussersten Grenze der Möglichkeit umgewandelt war, in den Dialysator gegeben. Im Dialysate konnte Zucker mit leichter Mühe nachgewiesen werden. Das Dextrin konnte weder durch Jodkaliumjodlösung noch durch Alkohol ermittelt werden. Jodkaliumjodlösung brachte keine Färbung hervor, es war Achroodextrin. Alkohol bewirkte keine Trübung, aber wenn das Dialysat auf eine kleine Menge eingeengt und jetzt soviel absoluter Alkohol zugefügt war, bis die ganze Flüssigkeit einen ca. 90proc. Alkohol

bildete, entstand ein reicher weisser Niederschlag. Vielleicht hat Nasse diese Beobachtung gemacht, dann hat er sie nur unrichtig gedeutet, er sagt nämlich „im Vergleich mit Traubenzucker besitzt die Ptyalose eine geringere Löslichkeit in Alkohol“. Der im Dialysate entstandene weisse Niederschlag ist jenes Dextrin, welches in Stärke- oder Glycogenlösung zurückbleibt, wenn die Fermentwirkung vollendet ist, wie wir dies später ausführlicher darlegen werden.

Nasse's Ptyalose war wahrscheinlich ein Gemenge von Zucker und Dextrin, ähnlich jenem Körper, der früher, ehe man ihn krystallinisch dargestellt hatte, als Maltose bezeichnet wurde. Eine Beobachtung von Nasse ist richtig. Das Barfoed'sche Reagens (eine schwach essigsäure Lösung von neutralem essigsäurem Kupferoxyd), welches Traubenzucker schon bei mässiger Erwärmung reducirt, wird von jenem durch Ferment gebildeten Zucker nicht reducirt. Diese interessante Beobachtung legte die Vermuthung nahe, dass es sich hier um einen andern Zucker handle, nur genügte sie nicht, um es mit Bestimmtheit auszusprechen, dass ein anderer Zucker gebildet sei, und diese, ehe er gefunden und als Individuum charakterisirt war, mit einem Namen auszustatten.

Es war uns klar geworden, dass der durch Fermente aus dem Glycogen gebildete Zucker isolirt werden muss, wenn man seine Eigenschaften studiren und über seine Natur ins Reine kommen will. Wir haben allerlei Methoden versucht, um diesen Zweck zu erreichen. Es ist uns gelungen, den Zucker krystallinisch darzustellen. Die Versuche, ihn vom Dextrin vollständig und zweifellos zu trennen, hatten gleichfalls nicht den gewünschten Erfolg. Wie wir später darlegen werden, ist ein Theil des Dextrins noch in sehr starkem Alkohol löslich, es war also immer die Sorge, dass der durch sehr starken Alkohol gefällte und durch absoluten Alkohol gewaschene Zucker noch immer Dextrin beigemengt enthalten könnte.

Es schien also am zweckmässigsten, eine einfache Zucker-Verbindung darzustellen. Eine solche Zuckerverbindung ist das Zuckerkali.

Die Art der Darstellung des Zuckerkali war folgende: Eine Glycogen- oder Stärkekleisterlösung wurde mit dem Fermente, dessen Wirkung untersucht werden sollte, versetzt und bei einer Temperatur von circa 30° so lange stehen gelassen, bis eine wiederholte Untersuchung zeigte, dass die Zuckerbildung beendet war.

Ich hatte mich bei früheren Versuchen überzeugt, dass das neben dem Zucker entstandene Dextrin in schwachem Alkohol löslich sei, und dass dasselbe erst aus einem circa 90procentigen Alkohol zum grössten Theile niederfalle.

Um nun das Dextrin vom Zucker möglichst zu trennen, wurde die mit dem Fermente digerirte Flüssigkeit in einem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingengt, und soviel absoluter Alkohol zugesetzt, dass der Alkohol noch immer 90procentig war. Es bildete sich eine starke milchige Trübung, die sich meist nach 12 Stunden, zuweilen erst nach 24—36 Stunden klärte. Auf dem Boden des Gefässes hatte sich ein reicher weisser Niederschlag gebildet. Der Alkohol wurde nun abfiltrirt und mit einer frisch bereiteten alkoholischen Kalilösung versetzt. Es bildete sich ein reicher weisser flockiger Niederschlag, der sich rasch zu Boden setzte. Der Alkohol wurde abfiltrirt, der copiose Niederschlag noch mehrmals mit Alkohol gewaschen, abgepresst und über Schwefelsäure getrocknet. Die trockene Masse war weiss, leicht zerreiblich, sie glich trockener Stärke, bei Berührung mit der Luft wurde sie gummiartig gelb. Auffallend war das geringe Gewicht einer anscheinend grossen Menge. Die trockene Masse wurde hierauf in Wasser gelöst, sie ist sehr leicht löslich, und nun zu drei Operationen verwendet:

- a) zur Vergärung;
- b) zur Feststellung des Reductionsvermögens;
- c) zur Bestimmung der specifischen Drehung.

In einzelnen Versuchen wurde auch ein Theil der Flüssigkeit mit verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure in zugeschmolzener Röhre im Salzwasserbade erhitzt. Doch schien die Procedur nicht zuverlässig genug, um den gewonnenen Zuckergehalt als Basis benutzen zu können. Wurde der Inhalt einer Röhre nach wenigen Stunden untersucht, war die Umwandlung nicht vollständig, und hatte die Erhitzung zu lange gedauert, schien der Zucker theilweise zersetzt zu sein. Das Kochen mit verdünnter Schwefelsäure war vollständig ungenügend, um Umwandlung in Traubenzucker herbeizuführen. Nachdem die Zuckerkalilösung durch 20 bis 30 Minuten mit Säure gekocht hatte, war bei erneuter Prüfung Reduction und Ablenkung noch unverändert geblieben.

ad a. Die Gärung schien uns die einzige sichere Basis, um die wirkliche, in einem bestimmten Flüssigkeitsvolumen vorhandene Zuckermenge festzustellen, da es doch keinem Zweifel unterliegen

kann, dass jeder gährungsfähige Zucker in gleichem Verhältnisse sich in Alkohol und Kohlensäure spalte. Aus der Menge der gefundenen Kohlensäure kann daher die vorhandene Zuckermenge berechnet werden.

Wir wollten ursprünglich zum Zwecke der Vergärung das Zuckerkali durch Kohlensäure zerlegen, aber wir machten die Erfahrung, dass auch, nachdem wir durch 24 Stunden Kohlensäure in die Flüssigkeit geleitet hatten, die Zersetzung keine vollständige war. Wir neutralisirten daher in einer gemessenen Menge der Zuckerkalilösung das Alkali durch Weinsäure, setzten noch einige Tropfen mehr hinzu bis zur schwach sauren Reaction, fügten Hefe in Wasser diluirt hinzu, füllten das Gemenge in eine Eudiometer-röhre, stürzten die mit Quecksilber gefüllte Röhre in die Quecksilberwanne und setzten sie in einen Raum, in welchem eine constante Temperatur von 35° erhalten wurde. Es trat rasch Gasentwicklung auf, die in den ersten 6 Stunden ziemlich stürmisch war. Nach etwa 24 Stunden schien die Gasentwicklung beendet, aber bald mussten wir uns überzeugen, dass dies nicht der Fall war, dass dann vielmehr eine zwar langsame, aber doch stetige Gasentwicklung statt hatte, die oft 14 Tage dauerte, so dass eigentlich kaum ein Abschluss zu finden war. Es war in hohem Grade wahrscheinlich, dass diese spätere langsame Gasentwicklung auf die Selbstvergärung der Hefe zu beziehen war. Ein directer Versuch mit Hefewasser, welches wir in einer calibrirten Röhre unter Quecksilberverschluss sich selbst überlassen hatten, zeigte schon nach drei Tagen 1—2 ccm Kohlensäure entwickelt, und im Destillate des Hefewassers konnte Alkohol mit Sicherheit nachgewiesen werden. Es wäre willkürlich, die Zuckergärung für abgeschlossen zu halten, wenn die langsame Gärung, die etwa 1—2 ccm per Tag fördert, beginnt. Ein solches Verfahren, welches von andern Beobachtern beliebt wurde, schien uns ganz ungerechtfertigt. Wir suchten den Fehler dadurch zu eliminiren, dass wir bei den späteren Versuchen nur wenige Milligramm Hefe und etwas filtrirtes Hefewasser zusetzten. Die Gärung entwickelte sich etwas langsamer, ging aber ganz gut von Statten, immerhin dauerte es viele Tage, bis sie vollständig abgeschlossen war.

Wenn die Gärung zu Ende war, wurde das Gas gemessen. das Maass mit Rücksicht auf Barometerstand und Temperatur corrigirt, ferner das in Absorption enthaltene Gas dazu addirt.

Wir haben das absorbirte Gas nach jenem Absorptionscoefficienten berechnet, den Bunsen für wässrige Lösungen festgestellt hat. Diese Rechnung ist nicht ganz exact. Die Flüssigkeit enthält, wenn die Gährung zu Ende ist, etwas Alkohol in Lösung und eine alkoholische Flüssigkeit vermag vielleicht etwas mehr Gas zu absorbiren. Die nicht genügende Kenntniss des in der Lösung absorbirten Gases, ferner das Zuckerplus, welches sich aus der Hefe entwickelt, bedingen zwei Fehlerquellen, doch da sie nach entgegengesetzter Richtung die Rechnung beeinflussen, dürften sie sich ausgleichen. Das Volumen des aus einer Flüssigkeitsmenge entwickelten Gases wurde nach der Bunsen'schen Tabelle in Gewicht umgerechnet, und aus diesem nach der Formel $48,8 : 100$ das Gewicht des vergohrenen Zuckers bestimmt. Auch da unterläuft ein kleiner Fehler, da die Zuckerzerlegung bei der Vergährung nicht so rein vor sich geht, wie es der obigen, das Aequivalentverhältniss der gewonnenen Kohlensäure zum vergohrenen Zucker ausdrückenden Ziffer entspricht.

ad b. Die Reductionsfähigkeit der Zuckerlösung wurde in gewöhnlicher Weise bestimmt, indem 5 cem Fehling'scher Lösung reichlich mit Wasser verdünnt im Kölbchen erhitzt werden, und aus einer Burette so viel Zuckerlösung zugefügt wurde, bis die Kupferlösung vollständig reducirt war. Bei einiger Übung kann man die Grenze der Reduction mit vollster Genauigkeit bis auf einen Tropfen feststellen.

ad. c. Die Ablenkungsgrösse wurde in einem Wild'schen Polaristrobometer bestimmt. Als Lichtquelle wurde gelbes Natriumlicht benutzt. Die Länge der Beobachtungsröhre war 2 dm. Das gelöste Zuckerkali muss aber unmittelbar nach der Lösung zur Bestimmung der Ablenkungsgrösse benutzt werden, da wir uns durch vielfache Versuche überzeugt hatten, dass die Flüssigkeit, wenn sie auch nur einige Stunden im warmen Zimmer gestanden hatte, eine andere Ablenkung zeigte, als unmittelbar nachdem sie bereitet war. Die Ablenkung wurde immer geringer. Nur in der Kälte aufbewahrt, blieb die Flüssigkeit nach dieser Richtung unverändert. Es scheint, dass das gelöste Zuckerkali sehr rasch in der Wärme verändert wird.

Ein Beispiel soll unsern Vorgang illustriren:

Eine ungewogene Glycogenmenge wurde mit Speichel versetzt, nach 24 Stunden wurde durch Reduction die Zuckermenge bestimmt, neuer Speichel zugefügt, abermals durch 24 Stunden stehen

gelassen, und die Zuckermenge von neuem bestimmt. Wenn diese der vorigen gleich war, wurde die Fermentwirkung als beendet angesehen. Die Flüssigkeit wurde filtrirt, das Filtrat im Wasserbade auf ein kleines Volumen eingeengt und soviel absoluter Alkohol hinzugefügt, dass die Lösung 90 % Alkohol enthielt. Nachdem der gebildete Niederschlag sich klar ausgeschieden hatte, wurde abfiltrirt, dem Filtrate alkoholische Kalilösung so lange zugesetzt, bis sich kein Niederschlag mehr bildete. Der Niederschlag wurde mit Alkohol gewaschen, gut abgepresst, über SO_3 getrocknet und in einer kleinen Menge Wasser gelöst. Das aus Glycogen-speichel gebildete Zuckerkali wurde:

1) im Wild'schen Apparate untersucht. Die Ablenkung betrug $6,5^\circ$.

2) Zur Reduction von 5 Cem. Kupferlösung wurden verbraucht 2,7 Cem. unserer Zuckerflüssigkeit.

3) Zur Vergärung wurden verwendet 8 Cem. mit Weinsäure angesäuerter Lösung. Nach beendiger Gärung hatten sich 54,4 Cem. = 106,6 Mgr. Kohlensäure gebildet. Diese entsprechen 218,4 Mgr. Zucker. Es sind demnach in 1 Cem. der Flüssigkeit 27,3 Mgr. Zucker vorhanden.

$$\text{Die spezifische Drehung} = \frac{6,5}{27,3 \times 2} = 119.$$

Die für Traubenzucker berechnete Reduction ergab einen Zuckergehalt von 18 Mgr. für 1 Cem. Der eigentliche durch Gärung bestimmte Zuckergehalt ist aber 27 Mgr. für 1 Cem. Die Reduction ist also zu hoch angenommen, sie verhält sich zu der des Traubenzuckers wie 18:27, d. h. sie ist, wenn wir die Reduction des Traubenzuckers 100 setzen = 68 oder etwas über $\frac{2}{3}$ von jener des Traubenzuckers.

Durch die Einwirkung des Speichels auf Glycogen haben wir also einen Zucker erhalten, dessen spezifische Drehung = 119° , d. h. mehr als zweimal so gross wie die des Traubenzuckers ist, und dessen Reduktionsvermögen 68 beträgt, also um $\frac{1}{3}$ kleiner ist als jenes des Traubenzuckers.

Wir haben in vorgenannter Weise den Zucker untersucht, der aus Glycogen und aus Amylum durch Einwirkung von Speichel, von Pancreasextract und von Diastase gebildet wurde. Immer wurde Zuckerkali dargestellt, in diesem der Zuckergehalt durch Gärung festgestellt und auf dieser Grundlage Reduktionsvermögen und Ablenkung des polarisirten Lichtstrahles bestimmt.

Alle die genannten Zuckerarten stimmen darin überein, dass sie in viel geringerem Maasse Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduciren als Traubenzucker, und dass sie den polarisirten Lichtstrahl bedeutend stärker ablenken. Das Reductionsvermögen ist bei allen nahezu dasselbe, es schwankt zwischen 60—68% von jenem des Traubenzuckers. Die Ziffer für die specifische Drehung schwankt in weiteren Grenzen, sie beträgt 120—140°. Diese verschiedene Ablenkungsziffer fanden wir aber auch bei der nach derselben Weise zu verschiedenen Zeiten bereiteten Zuckerart, z. B. bei Glycogen-Pancreaszucker. Man muss berücksichtigen, dass es unendlich schwer ist das Verschwinden der Interferenzstreifen mit absoluter Genauigkeit zu bezeichnen. Selbst ein sehr geübtes Auge kann bei zwei auf einander folgenden Bestimmungen für dieselbe rotirende Flüssigkeit Differenzen von 0,3—0,5° erhalten. Diese anscheinend kleine Differenz ist aber unendlich bedeutend für die Bestimmung der Ablenkungsgrösse. Die geringste Differenz in der Ablesung wird um so bedeutender, je geringer der Concentrationsgrad der untersuchten Flüssigkeit ist. Dazu kommt noch, dass das Zuckerkali sich in der Wärme rasch verändert, und dadurch verschiedene Drehung hervorbringt.

Die genaue Ziffer für die Reduction und speziell für die Ablenkung wird sich erst bestimmen lassen, wenn man Mittel findet, den Zucker zu isoliren, und wenn die Polarisation mit Zuckerlösungen von gleicher und bedeutender Concentration ausgeführt werden kann.

Dann wird es sich auch entscheiden lassen, ob alle diese aus Amylum wie aus Glycogen durch Fermente gebildeten Zucker vollständig identisch sind. Jetzt können wir nur sagen, dass der aus Glycogen wie aus Amylum durch isolirbare Fermente, durch Speichel, durch Pancreasextract und durch Diastase gebildete Zucker kein Traubenzucker sei, dass er sich von demselben durch geringeres Reductionsvermögen und durch stärkeres Ablenken des polarisirten Lichtstrahls unterscheide. Mit Rücksicht auf ihre Entstehungsweise schlagen wir vor, alle diese durch Einwirkung von Fermenten entstehenden Zuckerarten Fermentzucker zu nennen.

Von grossem Interesse ist es, dass der aus der todtten Leber gewonnene Zucker nicht dem genannten Fermentzucker gleichartig, sondern wirklicher Traubenzucker ist.

Wir constatirten dies dadurch, dass wir etwa 1 Kilo Kalbsleber stark auspressten, den gewonnenen Saft dialysirten, das Dialysat einengten, mit absolutem Alkohol behandelten, und aus dem Filtrate den Zucker als Zuckerkali fällten.

Dieses Zuckerkali unterschied sich schon in seinem Aussehen von jenem, welches die vorher genannten Fermentzuckerarten bildeten, es war ganz gleich jenem, welches aus einer schwachen alkoholischen Traubenzuckerlösung durch Zusatz von alkoholischer Kalilösung gewonnen und in einer früheren Abhandlung¹⁾ beschrieben wurde, es bildete einen zarten gelben firnissartigen Beleg auf dem Boden des Gefässes. Nachdem der Alkohol abdecantirt und diese Masse wiederholt mit starkem Alkohol gewaschen und über SO_3 getrocknet war, wurde dieselbe in wenig Wasser gelöst, Drehung und Reduction bestimmt und der Zuckergehalt durch Gährung festgestellt.

Aus 10 Ccm. Flüssigkeit wurden durch Gährung erhalten 94 Ccm. Gas = 378 Mgr. Zucker oder 27,8 Mgr. für 1 Ccm.

Im Wild'schen Apparat betrug die Ablenkung 4° , was einer specifischen Drehung von $52-53^\circ$ entspricht.

Zur Reduction von 5 Ccm. Fehling'scher Lösung wurde verbraucht 1,34 Ccm. der Kalizuckerlösung, dieses ergibt unter der Voraussetzung, dass das Reduktionsvermögen der Lösung dem des Traubenzuckers gleich ist 37,7 Mgr. Zucker in 1 Ccm., und stimmt also mit dem durch Gährung gefundenen Zuckergehalte vollkommen überein.

Der in der Leber gebildete Zucker ist also unzweifelhaft Traubenzucker.

Wir haben in einer früheren Arbeit²⁾ nachgewiesen, dass es bis jetzt nicht gelungen ist, ein Leberferment zu isoliren. Nach allen zu diesem Zwecke angewandten Methoden wurde Glycogen extrahirt, welches ein diastatisches Ferment in Spuren beigemischt enthält. Dieses Ferment vermag Glycogen in Zucker umzuwandeln, aber die Intensität seiner Wirkung ist eine sehr minimale und jener gleichstehend, welche alle eiweisshaltigen Körpergewebe zu üben vermögen. Wir konnten nicht annehmen, dass die so energische Zuckerbildung in der todten Leber auf diese Ferment-

1) Segen: Genügen die bis jetzt angewendeten Methoden etc. Sitzungsbericht d. k. Akad. d. Wissensch. Bd. 64.

2) Seegen und Kratschmer: Beitrag zur Kenntniss der saccharificirenden Fermente. Pflüger's Archiv, XIV. Bd.

spuren zu beziehen sei, und meinten damals, es müsste in der Leber noch ein anderes, dem Speichel- und Pancreasferment ähnlich wirkendes Ferment existiren. Es war freilich unbegreiflich, warum es bis jetzt noch nicht gelungen ist, dieses Ferment zu gewinnen, warum z. B. der nach v. Wittich's Methode dargestellte Glycerinextract — abgesehen davon, dass er vorwaltend aus Glycogen bestehen muss — auch nicht die Spur eines Ferments enthält, das auch nur annähernd so energisch wirkt, wie das aus dem Pancreas bereitete Glycerinextract. Wenn wir nun erfahren, dass der Leberzucker ganz verschieden sei von jenem, welcher durch isolirbare diastatische Fermente gebildet wurde, müssen wir mit Recht daran zweifeln, dass die Zuckerbildung in der Leber auf Fermentwirkung zu beziehen sei, und es wäre dann begreiflich, warum das Ferment nicht darstellbar ist, wahrscheinlich weil es nicht existirt.

Wir wollen über die Zuckerbildung in der Leber keine Theorien aufstellen, aber der gewonnenen Thatsache müssen wir Rechnung tragen, dass einerseits alle isolirbaren Fermente aus Glycogen einen vom Traubenzucker verschiedenen Zucker bilden, während Säuren Glycogen in Traubenzucker umwandeln, dass ferner Leberzucker dem Traubenzucker identisch ist, und dass es bis jetzt noch nicht gelungen ist, ein Leberferment zu isoliren oder ein solches zu gewinnen, welches in seiner diastatischen Wirkung über die Minimalwirkung aller eiweisshaltigen Körpergewebe hinausgeht. Die Wahrscheinlichkeit, dass die intensive Zuckerbildung in der Leber nicht auf Fermentwirkung beruhe, liegt sehr nahe und fordert zu weiteren Forschungen auf.

Das 2. Umwandlungsproduct, welches aus der Einwirkung von Fermenten auf Glycogen entsteht, ist Dextrin. Schon nachdem die Einwirkung 30—40 Minuten gedauert hat, hört die Opalescenz der Lösung auf; sie wird vollständig klar. Prüft man jetzt die Flüssigkeit, so findet man in ihr Zucker und jene Dextrinart, welche Brücke¹⁾ als Aehroodextrin bezeichnet. Die charakteristischen Eigenschaften dieses Dextrins sind, dass Jodkaliumjodlösung dasselbe nicht mehr färbt, dass es durch Alkohol gefällt wird, und dass Fermente dasselbe in Zucker umwandeln. Die Glycogenlösung wird in dem Momente, wo sie in Folge der Ein-

1) Brücke: Studien über Kohlehydrate etc. Sitzungsber. der k. Akademie d. Wissensch. LXV. 3. Abth.

wirkung der Fermente zu opalesciren aufhört, durch Jodkaliumjodlösung nicht mehr verändert, der geringste Alkoholzusatz bringt einen weissen Niederschlag hervor und die Zuckerbildung nimmt stetig zu, d. h. das Dextrin wandelt sich in Zucker um. Es tritt aber endlich ein Moment ein, in welchem Alkohol keine Trübung mehr veranlasst. Directe Versuche zeigten, dass erst das Hinzufügen von absolutem Alkohol in solcher Quantität, dass aus der ganzen Flüssigkeitsmenge ein 80—90procentiger Alkohol entsteht, im Stande ist, einen grossen Theil des in Lösung befindlichen Dextrins zu fällen. Ein Versuch aus vielen soll über die Löslichkeitsverhältnisse dieses Dextrins Aufschluss geben.

Versuch.

1,170 Grm. Glycogen wurden in 50 Cc. Wasser gelöst, mit Speichel versetzt, im Wasserbade bis auf 50° erwärmt. Nach 48 Stunden betrug die Zuckermenge 48% und war nach weiterem Hinzufügen von Speichel und abermaligem Erwärmen nach 24 Stunden unverändert geblieben. Von dieser Flüssigkeit wurden 20 Cc. mit 180 Cc. absolutem Alcohol versetzt, es bildete sich ein starker weisser Niederschlag, dieser auf dem Filter gesammelt, mit starkem Alkohol gewaschen und getrocknet, wog 0,104 Grm. Aus dem Filtrate wurde der Alkohol abdestillirt, der Rückstand auf 20 Cc. gebracht, angesäuert und in der zugeschmolzenen Röhre im Wasserbade durch 48 Stunden erhitzt. Die erhaltene Zuckermenge betrug 0,300 Grm. Von dieser Zuckermenge stammten circa 250 Mgr. aus der Umwandlung des Fermentzuckers. Das Zuckerplus muss also aus dem im Alkohol gelöst gebliebenen Dextrin stammen.

Dieser und ähnliche Versuche beweisen, dass ein Theil des Dextrins selbst in einer Flüssigkeit, welche 90% Alkohol enthält, gelöst bleibt.

Musculus¹⁾ hat, wie bereits früher erwähnt, in seinen Versuchen über die Einwirkung von Diastase auf Amylum gefunden, dass nicht die ganze, dem Amylum entsprechende Zuckermenge gebildet werde, er fand gleichfalls, dass das Amylum in Zucker und Dextrin umgewandelt werde. Wir wollen davon absehen, dass er den gebildeten Zucker für Traubenzucker hält und Maltose für ein Gemenge von Dextrin und Traubenzucker erklärt²⁾. Er denkt

1) l. c.

2) In einer uns nach Abschluss dieses Manuscriptes zukommenden Arbeit (Musculus und Gruber, ein Beitrag zur Chemie der Stärke, Zeitschrift für physiol. Chemie. 2. Band, 2.—3. Heft) hat Musculus den grössten Theil seiner früheren Anschauungen zurückgenommen, er findet sogar eine ganze Serie von Achroodextrinarten als Resultat der Einwirkung des Ferments. Da er aber an seiner Spaltungstheorie festhält, und für diese wieder neue Formeln findet, glaubten wir an unseren Bemerkungen nichts ändern zu müssen.

sich, dass Amylum durch die Einwirkung von Diastase sich in Zucker und Dextrin spaltet, er nimmt an, dass das Verhältniss dieser Spaltungsproducte ein unwandelbares sei, es sollen stets und in jedem Momente der Fermentation ein Aequivalent Zucker auf zwei Aequivalente Dextrin vorhanden sein. Dextrin hingegen soll durch Fermente nicht in Zucker umgewandelt werden können. Als Dextrin bezeichnet er jenen Körper, auf welchen Jodkaliumjodlösung nicht mehr wirkt, während er jenen Körper, auf welchen Jodkaliumjodlösung noch färbend wirkt, als Modification von Stärke ansieht. Wir wollen diesen Punkt nicht discutiren. Aber das ist unzweifelhaft, dass die Annahme von Musculus, Achroodextrin könne nicht in Zucker umgewandelt werden, unrichtig ist. Jeder Versuch, den wir mit Glycogen angestellt, zeigt, dass Speichel- oder Pancreasextract schon nach kurzer Zeit eine Klärung der opalisirenden Flüssigkeit bewirken. So wie die Klärung durch Fermente eingetreten ist, vermag Jodkaliumjodlösung die Flüssigkeit nicht mehr zu färben, die Flüssigkeit enthält von diesem Momente angefangen nur Achroodextrin und Zucker. Das procentische Verhältniss dieser zwei Körper wechselt von da ab und bis die Fermentwirkung zu Ende ist, ununterbrochen, der Zuckergehalt steigt fortwährend, während gleichzeitig der Gehalt an Achroodextrin abnimmt. Es findet keine in einem unwandelbaren Verhältnisse stehende Spaltung in Zucker und Dextrin statt, und alle auf diese Annahme construirten Formeln sind unrichtig. Es wird vielmehr ununterbrochen vom Momente der Klärung der Flüssigkeit und bis zum Abschlusse der Fermentwirkung das Achroodextrin in Zucker umgewandelt.

Nasse hat sehr richtig beobachtet, dass das nach Abschluss der Fermentation zurückbleibende Dextrin nicht reduciren und dass es durch Fermente nicht mehr in Zucker umgewandelt werden könne. Aber er meint, nur jenes Dextrin sei Achroodextrin, welches die genannten Eigenschaften besitze, und es sei nur jener Körper als Achroodextrin anzusprechen, der aus der vollständigen Umwandlung des Zuckers hervorgegangen ist.

Diese Annahme widerspricht vor allem der von Brücke durch das Wort Achroo gekennzeichneten Haupteigenschaft des Achroodextrins. Brücke stellt sein Achroodextrin dem Erythroextrin gegenüber, Letzteres ist in Ersteres umgewandelt, in dem Momente, in welchem Jodkaliumjodlösung nicht mehr färbend einwirkt. Diese Umwandlung findet nicht erst dann statt, wenn die Fermentation

abgeschlossen ist, sie ist im Gegentheile oft schon 30—40 Minuten nach der Einwirkung des Fermentes vollendet.

Bei Einwirkung von Säure auf Glycogen kann diese Umwandlung noch besser studirt werden, weil sie dann langsamer von Statten geht. Wenn eine Glycogenlösung nur einige Minuten mit einer mineralischen Säure gekocht wird, klärt sich dieselbe. Nach vollständiger Klärung wird die Flüssigkeit durch Jodkaliumjodlösung roth gefärbt, es hat sich also Glycogen in Erythrodextrin umgewandelt, erst wenn die Flüssigkeit weiter gekocht wird, kann man beobachten, dass Jodkaliumjodlösung nicht mehr färbend wirkt. Der schwächste Alkoholzusatz bewirkt dann eine starke Trübung. Die Umwandlung in Zucker (Traubenzucker) geht nun stetig vor sich, sie findet meist ihren Abschluss, wenn ca. 70—76% Traubenzucker gebildet sind. Wird jetzt Alkohol hinzugefügt, tritt keine Trübung auf und erst sehr hochgradiger Alkohol vermag eine Ausscheidung zu bewirken.

Nach unseren Beobachtungen ist es unzweifelhaft, dass das Glycogen sich durch Einwirkung von Fermenten rasch in Achroodextrin umwandelt. Diese Umwandlung ist beendet, sowie die Glycogenlösung wasserhell geworden ist, aber das Achroodextrin wird nun weiter umgewandelt, es wird theilweise in Zucker übergeführt, und wenn keine weitere Zuckerbildung stattfindet, dann bleibt ein Dextrin zurück, welches nicht reducirt, welches durch Fermente nicht mehr verändert wird, und welches nur in sehr hochgradigem Alkohol unlöslich ist. Wir möchten es mit Rücksicht auf seine Widerstandsfähigkeit gegen Fermente und Säuren (es wird durch diese auch nur in der zugeschmolzenen Röhre in Zucker umgewandelt) Dystropodextrin *δυστροπον* hartnäckig, zäh beharrend) nennen.

Wir wollen nun zum Schlusse die gewonnenen Resultate in den folgenden Sätzen zusammenfassen.

1) Glycogen wird durch Speichel und durch Pancreas-extract nicht vollständig in Zucker umgewandelt. Nach Abschluss der Fermentation sind zwischen 60—75% des Glycogens in Zucker umgewandelt. Die Reduction der Fehling'schen Lösung weist 40—50% Zucker nach, wenn das Reductionsvermögen der Lösung dem des Traubenzuckers gleich gesetzt wird.)

2) Der gebildete Zucker ist kein Traubenzucker, er besitzt ein bedeutend geringeres Reductionsvermögen

und eine bedeutend höhere spezifische Drehung. Das Reduktionsvermögen beträgt 66% von der des Traubenzuckers, die spezifische Drehung schwankt zwischen 120—130°.

3) Ähnlich wie Speichel- und Pancreasextrakt wirkt Diastase.

4) Amylum wird von den genannten Fermenten auch nicht vollständig in Zucker umgewandelt, und der gebildete Zucker besitzt gleichfalls ein geringeres Reduktions- und ein höheres Ablenkungsvermögen.

5) Mit Rücksicht auf ihre Entstehungsweise und ihre Uebereinstimmung in Bezug auf geringeres Reduktionsvermögen und hohe Ablenkung nennen wir die durch Fermente aus Amylum und Glycogen gebildeten Zuckerarten Fermentzucker.

6) Durch Kochen mit Säuren (mit Salz- und mit Schwefelsäure) werden ebenfalls nur circa 75% der Glycogenmenge in Zucker und zwar in Traubenzucker umgewandelt. Eine vollständige Umwandlung des Glycogens tritt erst dann ein, wenn die Glycogenlösung in zugeschmolzener Röhre durch 36—48 Stunden in 100° heissen Wasserbade erhitzt wird.

7) Der in der Leber gebildete Zucker ist Traubenzucker.

8) Das zweite durch Fermente entstehende Umwandlungsproduct ist Dextrin. Dieses erscheint in zwei Formen und zwar a) als Achroodextrin in dem Momente, wo die Opalescenz der Glycogenlösung verschwunden ist. Dieses Achroodextrin wird durch schwachen Alkohol gefällt und wird durch das Ferment weiter in Zucker umgewandelt. Wenn die Fermentwirkung zu Ende ist, bleibt b) ein zweites Dextrin zurück, welches erst in 90procentigem Alkohol sehr schwer löslich ist und welches durch Fermente nicht weiter in Zucker übergeführt wird. Wir nennen es mit Rücksicht auf den Widerstand, den es Fermenten und Säuren gegenüber leistet, Dystropodextrin.

Nachtrag. Unsere Beobachtungen über die Natur des durch Fermente gebildeten Zuckers wurden nicht bloß bestätigt, es ist auch v. Mering und Musculus gelungen, denselben als Maltose zu characterisiren. Die Beobachtungen über das Dystropodextrin wurden ebenfalls in neuerer Zeit durch M. Ch. Tebb (*Journal of Physiologie*, Bd. 22, 1898) bestätigt. Tebb hat in einer Versuchsreihe über die Einwirkung von Speichel und Pancreasextract auf

Glycogen und Stärke das Dystropodextrin nachgewiesen; es wird bei einem Alkoholgehalt von 68⁰/₀ präcipitirt und durch Fermente nicht weiter umgewandelt. Irrthümlich ist, wenn Tebb mir zuschreibt, ich hätte auch die Unwandelbarkeit dieses Dextrins durch Mineralsäuren behauptet. Ich habe nur durch meine Versuche ermittelt, dass dasselbe, ebenso wie Glycogen, durch Kochen mit Salzsäure und Schwefelsäure nicht vollständig in Traubenzucker umgewandelt wird; dass aber die vollständige Umwandlung gelingt, wenn das Dystropodextrin mit Säure in der geschlossenen Röhre durch längere Zeit (die durch spätere Versuche von 36 auf 8 Stunden herabgemindert wurde) erhitzt wurde.

III.

Die Natur des Leberzuckers.

(Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. XXII. 1880.)

In einer früher veröffentlichten Arbeit¹⁾ wurde mitgetheilt, dass der aus der todtten Leber gewonnene Zucker Traubenzucker sei.

Wie dort angegeben, constatirten wir diese Thatsache dadurch, dass wir ein Kilo Kalbsleber stark auspressten, den gewonnenen Saft dialysirten, das Dialysat einengten und aus dem Filtrate den Zucker als Zuckerkali fällten.

Dieses Zuckerkali unterschied sich schon in seinem Ansehen von jenem, welches die vorher genannten Fermentzuckerarten bildeten, es war gleich jenem, welches aus einer schwachen alkoholischen Traubenzuckerlösung durch Zusatz von alkoholischer Kalilösung gewonnen wird, es bildete einen zarten gelben firnissartigen Beleg auf dem Boden des Gefässes. Nachdem der Alkohol abdecantirt und diese Masse wiederholt mit starkem Alkohol gewaschen und über SO_3 getrocknet war, wurde sie in wenig Wasser gelöst, Drehung und Reduction bestimmt und der Zuckergehalt durch Gährung festgestellt.

Aus 10 cem Flüssigkeit wurden erhalten:

Durch Gährung 94 cem Gas = 378 Mg. Zucker = 37,8 Mg. für 1 cem. Zur Reduction von 5 cem. Fehling'scher Lösung wurden verbraucht 1,35 cem der Kalizuckerlösung, dieses ergibt unter der Voraussetzung, dass das Reduktionsvermögen der Lösung dem des Traubenzuckers gleich ist, 37,7 Mg. in 1 cem und stimmt also mit dem durch Gährung gefundenen Zuckergehalt vollkommen überein. Im Wild'schen Apparat betrug die Ablenkung 4° , was einer specifischen Drehung von $52-53^\circ$ entspricht.

1) Seegen: Ueber die Umwandlung von Glycogen etc. Pflüger's Archiv, Band XIX.

Ungefähr gleichzeitig mit jener oben citirten Arbeit erschien eine Abhandlung von Musculus und v. Mering¹⁾ „Ueber die Umwandlung von Stärke und Glycogen durch Maltose-, Speichel-, Pancreas- und Leberferment“. Es wurden in derselben eine Reihe Versuche mitgetheilt, durch welche nachgewiesen wird, dass bei der Einwirkung der drei erstgenannten Fermente auf Glycogen und Stärke neben Maltose auch Traubenzucker auftrete. Wir werden in einer später mitzutheilenden Arbeit auf diese Versuche zurückkommen. Gegen den Schluss der Abhandlung theilen Musculus und v. Mering mit, dass die Angaben Nasse's, die todtenstarre Leber enthalte Traubenzucker, richtig sei, denn sie haben zweimal in der todtenstarrten Hundeleber Traubenzucker nachgewiesen, „ferner gelang uns in beiden Fällen der sichere Nachweis von Maltose“.

Ueber die Art, wie dieser Nachweis gelungen, wird nicht ein Wort, nicht ein Versuch hinzugefügt.

Wir mussten nach dem Ergebnisse unserer Untersuchung gerechte Zweifel hegen, dass die Leber neben Traubenzucker auch noch Maltose enthalte, da in dem von uns dargestellten Zuckerkali nur Traubenzucker nachgewiesen werden konnte, aber dem positiven Ausspruche dieser beiden Forscher gegenüber hielten wir es doch für Pflicht, die Arbeit nochmals aufzunehmen. Wir konnten uns denken, dass das Kali nur mit jenem Zucker in Verbindung trete, der in grösster Menge in der alkoholischen Lösung befindlich ist, dass also die neben dem Traubenzucker vorhandenen kleinen Mengen eines anderen Zuckers in Lösung geblieben sein könnten.

Es war also wichtig, die Natur des Leberzuckers in anderer Weise festzustellen. Musculus und v. Mering führen, wie erwähnt, keinen einzigen Versuch als Beweis für ihren Ausspruch an, sie sagen uns auch nicht, nach welcher Methode ihnen „der sichere Nachweis von Maltose gelungen ist“. Da sie für die Nachweisung von Maltose und Traubenzucker in den durch Fermente umgewandelten Kohlehydraten sich der fractionirten Fällung durch Aether bedienten, müssen wir annehmen, dass sie diese Methode auch für die Leber in Anwendung gebracht haben.

Wir haben, auf diese vielleicht unrichtige Vermuthung gestützt, diese Methode zuerst versucht. Ein Kilo Kalbsleber wurde mit

1) Zeitschrift für physiologische Chemie, II. Bd., 6. Heft.

kaltem Wasser durch 2 Tage ausgezogen, dann gekocht und ausgepresst. Die Extracte wurden bis zu einer gallertartigen Masse eingedampft und die 4fache Menge 95 proc. Alkohols hinzugefügt, es entstand ein schmutziger, zum Theil flockiger, zum Theil klebrig schleimiger Niederschlag. Nach 2 Tagen wurde filtrirt. Das Filtrat war schön klar grüngelb. Dem Filtrate, welches 700 ccm betrug, wurden 300 ccm Aether hinzugefügt, und es entstand eine reiche weisse Fällung (I). Nach 2 Tagen war die Flüssigkeit klar, es wurde decantirt, am Boden war eine schmierige gelbbraune Masse, im Wasser leicht und ganz löslich, sauer reagirend. Dem Filtrate wurden abermals 300 ccm Aether zugesetzt, die starke weisse Fällung (II) hatte sich nach 24 Stunden klar abgesetzt, war, als der Aetheralkohol abgegossen wurde, eine gelbe gallertartige, in der Wärme rasch zerfliessende Masse. Die Procedur wird noch 2mal wiederholt, Das vom Niederschlage IV abgegossene Filtrat der wurde abdestillirt, Rückstand in Wasser aufgenommen.

Die in Wasser gelösten 4 Niederschläge und der Destillationsrückstand wurden zur Untersuchung benutzt, ihr Zuckergehalt durch Titirung mit Fehling'scher Lösung und durch Gährung bestimmt und ihr spec. Drehungsvermögen festgestellt. Nachstehend geben wir die erhaltenen Resultate.

- I. Red. 3,4 Cc. zur Red. v. 5 Cc. Fehl. Lösung = 1,4%
 Gähr. 20 Cc. geben 65,5 CO₂ = 1,3%
 Sp. Dr. nicht zu bestimmen. Flüssigkeit zu dunkel.
- II. R. 2,5 Cc. red. 5 Cc. Fehl. Lösung = 2%
 G. 20 Cc. geben 96 Cc. CO₂ = 1,9%
 Sp. Dr. = 30° (auf durch Gährung erhaltene Zuckermenge berechnet).
- III. R. 3 Cc. red. 5 Cc. Fehl. Lösung = 1,66%
 G. 20 Cc. geben 76 Cc. CO₂ = 1,52%
 Sp. Dr. = 30°.
- IV. R. 10 Cc. red. 5 Cc. Fehl. Lösung = 0,5%
 G. 45 Cc. gaben 48,7 Cc. Gas = 0,43%
 Sp. Dr. = 34°.
- V. (Dest.) R. 1,5 red. 5 Cc. Fehl. Lösung = 3,3%
 G. aus 10 Cc. 73,9 Cc. CO₂ = 2,95% (Flüssigkeit sehr sauer)
 Sp. Dr. = 31°.

Die fractionirten Fällungen des Leberdecocts haben also Resultate geliefert, welche die Anwesenheit von Maltose ausschliessen. Mit den Gährungsresultaten, und nur diese konnten für die Menge des vorhandenen Zuckers massgebend sein, stimmen die Reductionsergebnisse nahezu ganz überein, wenn das Reductions-

vermögen des Zuckers dem des Traubenzuckers entsprechend angenommen wird. Die geringen Differenzen sind durch die Verschiedenartigkeit der der Berechnung zu Grunde liegenden Methoden motivirt. Nur bei dem Destillationsrückstand ist die Differenz eine bedeutende, und es ist wohl in hohem Grade wahrscheinlich, dass der intensive Säuregehalt dieser Flüssigkeit Ursache war, dass die Gährung keine vollständige sein konnte. Die spezifische Drehung ist weit unter jener des Traubenzuckers, und ist dies nur so zu deuten, dass in dem Decocte ein links drehender Körper vorhanden war, der durch den Aether niedergeschlagen wird, und dass dieser zum Theil die Rechtsdrehung des Zuckers aufhebt. Enthielte der Destillationsrückstand auch nur eine kleine Menge eines Zuckers, dessen spezifische Drehung nahezu 150° beträgt, und wäre darauf die Differenz zwischen den Ergebnissen der Gährung und der Reduction zu beziehen, dann müsste sich dieses in dem Drehungsvermögen dieses Rückstandes aussprechen, und doch ist dasselbe dem der früheren Fällungen gleich — oder man müsste annehmen, dass gerade der Destillationsrückstand jene linksdrehende Substanz in besonders grosser Menge enthalte. Wir konnten diese Frage nicht entscheiden, da es uns nicht gelungen ist zu ermitteln, welcher Nebenbestandtheil diese Linksdrehung veranlasst.

Von der Ansicht geleitet, dass sich dieser die Drehung beeinflussende Körper nur im Decoct finden dürfte, haben wir auch mehrfach den kalten Leberextrakt nach der von Musculus und v. Mering angegebenen Methode untersucht. Wir gewannen den Extrakt, indem wir auf die zerriebene Leber kaltes Wasser gossen, es mit der Leber 2—3 Tage in Berührung liessen, dann abpressten. Dieser Extrakt wurde zuerst mit Alkohol behandelt und in dem Filtrate die fractionirte Fällung durch Aether vorgenommen.

In einem Versuche stimmten Drehung, Reduction und Gährungseresultat vollständig für Traubenzucker, wir erhielten von den verschiedenen Fällungen und von dem Destillate:

I. R. 3,6 Cc. für 5 Cc. Fehl. Lösung = 1,39%
 G. 10 Cc. gaben 34 Cc. CO_2 = 1,36%
 Sp. Dr. = 52° .

II. R. 3,4 Cc. für 5 Cc. Fehl. Lösung = 1,47%
 G. 10 Cc. gaben 36 Cc. CO_2 = 1,44%
 Sp. Dr. $50,4^{\circ}$.

III. R. 4,7 für 5 Cc. FehL. Lösung = 1,06%

G. 10 Cc. gaben 25 Cc. Gas = 1,0%

Sp. Dr. 53,6°.

IV. Destillat sehr sauer.

R. 1,65 Cc. für 5 Cc. FehL. Lösung = 3,01%

G. 10. Cc. (5fach verdünnte Lösung) 14 Cc. = 2,80%

Sp. Dr. = 54°.

Die Untersuchung eines 2. Leberextracts (gleichfalls aus einer Kalbsleber dargestellt) gab dagegen ein anderes Resultat. Wir lassen unser Resultat nachstehend folgen und wollen nur erwähnen, dass zur Berechnung der spec. Drehung die durch Gährung gewonnene Zuckermenge zur Grundlage genommen wurde.

I. Gähr. 5 Cc. FehL. L. gaben 26 Cc. CO₂ = 2,08%

Red. 30 Cc. (5fach verdünnt) für 5 Cc. FehL. Lösung = 1,66%

Sp. Dreh. 182°.

Aus der mit CLH in der geschl. Röhre erhaltenen Flüssigkeit erhielten wir einen Zuckergehalt von 3,3%.

II. G. aus 10 Cc. erhalten 32,9 Cc. CO₂ = 1,31%

R. 4,2 Cc. für 5 Cc. FehL. Lösung = 1,19%

Geschl. Röhre. 2,7 Cc. für 5 Cc. FehL. Lösung = 1,85%

Sp. Dr. = 171°.

III. G. 10 Cc. geben 40 Cc. Gas = 1,6%

Red. 4,1 Cc. für 5 Cc. FehL. Lösung = 1,2%

Sp. Dr. = 108°.

Eine 3. Leber gab dasselbe Resultat. Die Ergebnisse stimmten also nicht für reinen Traubenzucker und es war denkbar, dass Maltose in den Fällungen mit vorhanden war. Eine nähere Betrachtung zeigte zwar, dass diese Annahme nicht sehr wahrscheinlich war.

Die Fällungen I und II ergaben nämlich spezifische Drehungen, die selbst, wenn der gesammte Zucker Maltose wäre, zu gross wären. Diese hohen spezifischen Drehungen sind nur verständlich, wenn man annimmt, dass mit dem Zucker auch Dextrin mit niedergefallen war, dadurch erklärte es sich auch, dass die späteren Fällungen ein geringeres Drehungsvermögen zeigten, weil sie weniger Dextrin enthielten. Damit war es auch erklärt, dass der Zuckergehalt der Röhren so bedeutend war, dass Dextrin war durch die Salzsäure in Zucker umgewandelt wurden — es müsste nahezu die Hälfte des Zuckers Maltose sein, wenn das Zuckerplus der Röhre in I durch Umwandlung der Maltose in Traubenzucker entstanden sein sollte. Das anscheinende Zuckerplus, welches die Gährung

ergiebt, ist gewiss auf die Mitvergährung des Dextrins zurückzuführen. Musculus u. A. haben längst beobachtet, dass Dextrin mit Zucker vermengt auch zum Theile vergäht; nach Barfoed vergäht Dextrin auch ohne Zuckerzusatz. Directe Versuche, die wir darüber angestellt, haben die Vergährungsfähigkeit des Dextrins in Zuckerlösung bestätigt. Wir haben Glycogen während einiger Minuten mit Salzsäure gekocht, die klare Lösung durch Alkohol gefällt, den Niederschlag in Wasser gelöst. Die Lösung gab eine minimale Reduction; die Ablenkung im Soleil-Wentzke'schen Apparat betrug 30°. Von dieser Flüssigkeit werden 20 ccm zur Vergährung in die Eudiometerröhre gegeben. Die Gasentwicklung beginnt erst nach 2 Tagen und nach 4 Tagen haben sich 12 ccm Gas entwickelt. Die der Eudiometerröhre entnommene Flüssigkeit wird filtrirt, die Drehung ist noch immer 23° und sie reducirt Kupferlösung viel stärker als die ursprüngliche Lösung.

Zu einem Theile der Dextrinlösung wurde so viel Traubenzucker zugesetzt, dass es eine 0,5proc. Zuckerlösung wurde. Von dieser Flüssigkeit wurden gleichfalls 20 ccm zur Vergährung verwendet; die Gasentwicklung beginnt gleich, ist zuerst intensiv, wird dann immer langsamer, nach 6 Tagen haben sich 42 ccm entwickelt. Von diesem Gase können 25 ccm auf Rechnung der vollständigen Vergährung des Zuckers gesetzt werden. Der Rest von 17 ccm kann also nur aus dem Dextrin entstanden sein (Hefe war in minimaler Quantität zugesetzt worden). Die der Röhre entnommene Flüssigkeit reducirte deutlich Kupferlösung.

Zu einem 2. Versuche wurde käufliches Dextrin benutzt. In einer Lösung dieses Dextrins wurde die Zuckermenge auf 0,4 festgestellt.

Von dieser Lösung lieferten 20 ccm, die zur Vergährung gestellt wurden, nach 11 Tagen 55 ccm CO₂. Der vergohrene Zucker würde nur 32 ccm Kohlensäure geliefert haben. Die der Röhre nach 11 Tagen entnommene Flüssigkeit reducirte sehr schön.

Diese Versuche beweisen, dass Dextrin, wenigstens das aus dem Glycogen hervorgehende, auch bei minimaler Anwesenheit von Zucker schon gährungsfähig ist, die Vergährung ist energischer, wenn Zucker reichlich vorhanden ist. In unseren Versuchen haben wir nie eine vollständige Vergährung des Zuckers beobachtet, es blieb ein Körper zurück, dessen specifisches Drehungsvermögen sehr gross war, der aber ganz energisch Kupferoxyd reducirte.

Es war also mehr als wahrscheinlich, dass aus dem Leber-extract durch die fractionirte Fällung mit dem Traubenzucker nur Dextrin ausgeschieden wurde — aber mit voller Bestimmtheit konnte doch die Anwesenheit von kleinen Mengen Maltose nicht ausgeschlossen werden. Wir versuchten nun einen anderen Weg. Wir prüften die Dialysirungsfähigkeit der Maltose und des Dextrins. Wir überzeugten uns, dass Maltose augenblicklich, d. h. eben so rasch wie Traubenzucker ins Dialysat übergehe. Dieser rasche Uebergang fand statt sowohl bei einfachen Lösungen von Maltose, als auch bei einem Gemenge von Traubenzucker und Maltose. Anders verhielt es sich mit Dextrin. Wir machten folgende Versuche:

- I. 2—3 Grm. Glycogen in Wasser gelöst, wurden durch 30 Minuten mit SO_3 gekocht. Das Glycogen hatte sich in Erythro-dextrin umgewandelt.
- II. Eine gleiche Glycogenmenge wurde wenige Minuten mit CLH gekocht, das Glycogen hatte sich in Erythro-dextrin umgewandelt.
- III. 1 Grm. Glycogen in Wasser gelöst wurde durch 40 Minuten bis zur vollständigen Aufhellung mit Speichel behandelt, aufgekocht, um die weitere Speichelwirkung zu zerstören. Das Glycogen war in Achroo-dextrin umgewandelt.

Diese 3 Flüssigkeiten wurden in Dialysatoren gebracht. Das Dialysat von I und II gab nach 3 Tagen mit Jodkaliumjodlösung eine minimale Färbung (etwas braungelb). Alkohol sowohl 90 % iger wie absoluter brachte keine Trübung hervor. Das Dialysat von III wurde durch Alkohol nicht getrübt. Erst wenn die Dialysate sehr eingeeengt waren, entstand auf Zusatz von Alkohol eine Trübung. Wenn die genannten Flüssigkeiten 5 Tage im Dialysator gewesen waren, konnte man im Dialysat das Dextrin durch Alkohol und bei I und II durch Jodreaction deutlich nachweisen.

Es war also nach diesen Vorversuchen unzweifelhaft, dass Maltose sehr rasch ins Dialysat übergehe, dass es zum Uebergange von bemerkenswerthen Mengen Dextrin einiger Tage bedurfte¹⁾.

Die Dialyse schien also das sicherste Mittel, um darüber ins Klare zu kommen, ob in dem kalten Extract der Leber Dextrin oder Maltose mit vorhanden sei.

Wir haben eine grosse Reihe von Versuchen nach dieser Richtung angestellt. Die Extracte von Kalbsleber wurden dialysirt; das Dialysat nach 24 und nach 48 Stunden geprüft. Durch Gäh-

1) Die Ergebnisse dieser genauen Untersuchungen über die Diffusionsverhältnisse des Dextrins machen es mir zur Pflicht, meine Einwendungen gegen Nasse's Nachweis von Ptyalose als nicht ganz berechtigt zu erklären.

rung und durch Reduction wurden die Zuckermengen bestimmt, ein Theil des Dialysats wurde mit Salzsäure in einer geschlossenen Röhre durch 24 Stunden im kochenden Wasserbade gehalten und dann in der Flüssigkeit der Röhre der Zuckergehalt bestimmt, es wurde ferner im Polarisationsapparate die Ablenkungsgrösse festgestellt. Alle diese Factoren stimmten vollkommen für Traubenzucker. Der Zuckergehalt der Röhren war nie vergrössert, es war also weder Maltose noch Dextrin im Dialysat, die Reduction gab, wenn das Reductionsvermögen des Traubenzuckers als Ausgangspunkt genommen wurde, stets denselben Zuckergehalt, der durch Gährung erhalten wurde, und die specifische Drehung war zwischen 52—54°. In einem einzigen Falle erhielten wir:

durch Reduction	1,94 %
durch Gährung	1,98 %
spec. Drehung	61°

Der Zuckergehalt der geschlossenen Röhre war 2,04.

Hier war also eine Spur von Dextrin ins Dialysat übergegangen. Es war dieselbe Leber, deren Extract zur fractionirten Fällung verwendet, sich so reich an Dextrin gezeigt hatte.

Wir mussten wiederholt das Dialysat, wenn es nicht zuckerreich war, einengen und dann erst auf Zucker prüfen. Auch dann stimmten alle Factoren vollkommen für Traubenzucker.

Einmal dialysirten wir das Leberdecoct. Durch Vergährung und Reduction erhielten wir die gleiche Zuckermenge. Der Zuckergehalt der geschlossenen Röhre war unverändert geblieben, aber die specifische Drehung war 32°. Es war also auch ins Dialysat derselbe linksdrehende Körper übergegangen, der im Decocte vorhanden war.

Die so leicht ausführbare Dialyse des Leberextracts giebt also ein bequemes Mittel, um es als zweifellos nachzuweisen, **dass der Leberzucker ausschliesslich Traubenzucker sei¹⁾**.

1) In einem polemischen Artikel (Hoppe-Seyler's Zeitschrift für phys. Chemie, Bd. 4, Heft 2) sprachen Musculus und v. Mering die Vermuthung aus, ich hätte darum in der Leber nur Traubenzucker gefunden, weil ich die Leber in einem zu weit vorgeschrittenen Stadium untersucht hatte. Die Belege, dass eine solche Leber sich anders verhalte wie frische Lebern, sind nicht beigebracht. Ich erwidere, dass unsere Versuche entweder mit Lebern angestellt wurden, die direct vom geschlachteten Thier ins Laboratorium kamen, oder die in der Markthalle auf Eis gelegen hatten.

IV.

Ueber Zuckerbildung in der Leber.

(Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. XXII. 1880.)

Zwei physiologische Thatsachen von hoher Bedeutung sind durch Cl. Bernard's Arbeiten für alle Zeiten festgestellt worden. Erstens, dass die Leber Zucker enthalte und zweitens, dass in derselben ein Stoff vorhanden sei, aus welchem durch Säuren, wie durch verschiedene Fermente Zucker gebildet werden könne. Die erste Entdeckung, die in das Jahr 1848 fällt, bestimmte Bernard zu dem Ausspruche, dass die Zuckerbildung in der Leber eine physiologische Function sei. Damals dachte er, der Zucker stamme aus Blutbestandtheilen. Mit der Entdeckung des thierischen Amylums in der Leber fand er in diesem die Quelle für die Zuckerbildung. Den Beweis für diesen Zusammenhang glaubte er in folgender Weise gefunden zu haben. Das thierische Amylum wird wie das aus dem Pflanzenreiche stammende durch Fermente in Traubenzucker umgewandelt. Die Leber enthält gleichfalls ein Ferment, es ist somit die Umwandlung des Amylums in den Leberzucker mit Hülfe dieses Ferments ausser Frage gestellt. „Die Zuckerbildung zerfällt demnach,“ so schliesst er, „in zwei Phasen: die eine, die vitale, ist die Production oder Secretion des Glycogens, die zweite ist chemischer Natur, sie kann sich ebenso wohl innerhalb des lebenden Organismus wie ausserhalb desselben oder nach dem Tode abspielen, und besteht in der Umwandlung des Glycogens in Zucker mit Hülfe eines Ferments“¹⁾.

Wir hatten in einer frühern Arbeit²⁾ nachgewiesen, dass der in der Leber vorhandene Zucker ausschliesslich Traubenzucker sei, während der sowohl aus Stärke wie aus thierischem

1) Comptes rendus de l'Academie des Sciences. Bd. 44, 1855.

2) Seegen: Ueber die Umwandlung von Glycogen etc. Pflüger's Archiv, Band XIX.

Amylum (Glycogen) durch alle gekannten diastatischen Fermente, Diastase, Speichel und Pancreasferment gebildete Zucker ein von dem Traubenzucker verschiedenes Reductionsvermögen und ein verschiedenes specifisches Drehungsvermögen besitze. Dieser Zucker ist wahrscheinlich mit der durch frühere Forscher (Dubrunfaut, O'Sullivan, Schultze) dargestellten Maltose identisch. Um sich darüber mit Bestimmtheit auszusprechen, muss es erst gelungen sein, den sowohl aus Amylum wie aus Glycogen durch die verschiedensten Fermente dargestellten Zucker zu isoliren und eventuell zu krystallisiren, und in solcher Menge zu gewinnen, dass die Polarisation mit Zuckerlösungen von gleicher und bedeutender Concentration ausgeführt werden kann. „Dann,“ so äusserten wir, „wird es sich entscheiden lassen, ob alle diese aus Amylum wie aus Glycogen durch Fermente gebildeten Zucker vollständig identisch sind. Jetzt können wir nur sagen, dass der aus Glycogen wie aus Amylum durch isolirbare Fermente, durch Speichel, durch Pancreas-extract und durch Diastase gebildete Zucker kein Traubenzucker sei, dass er sich von demselben durch geringeres Reductionsvermögen und stärkeres Ablenken des polarisirten Lichtstrahls unterscheide.“ Mit Rücksicht auf die Entstehungsweise nannten wir diese durch Einwirkung von Fermenten gewonnenen Zuckerarten Fermentzucker, und äusserten schon damals, dass es von grossem Interesse sei, dass der aus der todten Leber gewonnene Zucker nicht dem genannten Fermentzucker gleichartig, sondern wirklich Traubenzucker sei.

Wir brachten diese wichtige physiologische Thatsache, dass der Leberzucker von dem durch Fermente gebildeten Zucker verschieden sei, noch mit einer anderen früher mitgetheilten¹⁾ Erfahrung in Zusammenhang, dass es uns nie gelungen war, ein Leberferment zu isoliren, dass nach allen zu diesem Zwecke versuchten und für Gewinnung anderer Fermente bewährten Methoden nur Glycogen gewonnen wurde, welches ein diastetisches Ferment in Spuren beigemischt enthält. Die Wirkungsintensität dieses Ferments ist eine minimale und jener gleichstehend, welche alle eiweiss-haltigen Körpergewebe zu üben vermögen, und es ist undenkbar, die energische Zuckerbildung in der todten Leber auf diese Fermentspuren zu beziehen. Die Thatsache, dass der Leberzucker

1) Seegen und Kratschmer: Beitrag zur Kenntniss der sacharificirenden Fermente. Pflüger's Archiv, XIV. Bd.

verschieden ist von dem durch Fermente gewonnenen Zucker, die Erfahrung ferner, dass es weder uns noch andern gelungen war, ein Leberferment zu gewinnen, veranlassten uns schon damals zu dem Ausspruche: „wir müssen mit Recht daran zweifeln, dass die Zuckerbildung in der Leber auf ein Ferment zu beziehen sei“.

Wir versuchten nun, ob es uns nicht gelingen könnte, dem in der Leber stattfindenden Umwandlungsvorgange auf die Spur zu kommen. Da der in der Leber gefundene Zucker jenem gleich ist, welcher aus Glycogen durch Einwirkung von Säure entsteht, lag die Erwägung nahe, ob sich nicht auch in der Leber Säuren an der Umwandlung des Glycogens betheiligen. Wir suchten nun zuerst einen Einblick in das Verhältniss zwischen Säure und Zucker in der Leber zu gewinnen. Wir benutzten zu diesem Zwecke Kalbslebern, und zwar entweder solche, die wir in der Markthalle kauften und die auf Eis gelegen hatten, oder solche Lebern, die wir im Schlachthause unmittelbar nachdem das Kalb getödtet war erhielten, und die wir 30—40 Minuten nach der Tödtung im Laboratorium untersuchen konnten. Der Untersuchungsmodus war, dass die Lebern in Stücke getheilt, das Gewicht jedes Stückes festgestellt und notirt wurde, das erste Stück sogleich, jedes folgende 24 Stunden später verarbeitet wurde. Das Stück wurde etwa $\frac{1}{2}$ Stunde gekocht, im Mörser verrieben, die Pulpa abermals 10—15 Minuten gekocht, abgepresst, abermals gekocht und diese Procedur mehreremale wiederholt. Die Decocte wurden eingeeengt auf etwa 2—300 cem und mittelst Normalnatronlauge der Säuregrad bestimmt unter Benutzung der Rosolsäure als Indicator, Der Zuckergehalt wurde mittelst titrirter Fehling'scher Lösung festgestellt. Die verbrauchte Menge der Normalnatronlauge wurde auf 100 gr Lebersubstanz umgerechnet, und die in der Rubrik Säure befindliche Ziffer sagt wie viel Cubikcentimeter Natronlauge zur Neutralisirung des aus 100 gr Leber stammenden Decocts verbraucht wurden.

Versuch I.				Versuch II.			
Leber aus der Markthalle.				Leber aus der Markthalle viele Tage alt.			
		Zucker in ‰	Säure in ‰			Zucker in ‰	Säure in ‰
nach 24 Stunden		1,8	1,4	nach 24 Stunden		3,3	2,3
„ 48 „		1,6	3,0	„ 48 „		2,3	2,6
„ 72 „		1	5	„ 72 „		2,6	3,6

Versuch III.			Versuch IV.		
Frische Leber.			Frische Leber.		
	Zucker	Säure		Zucker	Säure
nach 40 Minuten	2,1	0,6	nach 50 Minuten	1,8	1,1
„ 24 Stunden	2,4	2,8	„ 24 Stunden	2,9	2,3
„ 48 „	2,5	3,2	„ 48 „	2,9	4,3

Wie wir später mittheilen werden, hatten wir erfahren, dass die für diese Versuche beobachtete Procedur (ein etwa 5—6maliges Auskochen der Leber) nicht genügt hatte, um allen Zucker aus der Leber zu gewinnen. Die Zuckerzahlen geben also nicht den vollen Zuckergehalt. Diese Versuche lehrten, was auch später andere Versuche bestätigten, dass der Säuregehalt der Leber während zunehme, und schon diese Erfahrung machte es wahrscheinlich, dass diese Säure wohl eher als Folge denn als Ursache der Zuckerbildung anzusehen sei.

Wir versuchten nun, ob durch die in der Leber nachgewiesenen oder aus ihr gewonnenen Säuren eine Umwandlung des Glycogens in Zucker bewirkt werden könne. Zu diesem Zwecke wurde die Leber nach Liebig-Scherer's Methode behandelt. Ein Kilo Leber wurde fein gehackt, Wasser aufgegossen, durch 4 Tage stehen gelassen, die Leber stark abgepresst, aufgekocht, von den ausgeschiedenen Albuminaten decantirt, Barytwasser bis zur deutlichen alkalischen Reaction zugesetzt. Die von dem Niederschlage abfiltrirte Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade bis zur Syrupconsistenz abgedampft, mit verdünnter Schwefelsäure bis zur deutlich sauren Reaction angesäuert, vom SO_3 BaO abfiltrirt und in einem Kolben destillirt. Der braune Rückstand wurde wiederholt mit Aether geschüttelt. Der ätherische Auszug wurde eingedampft, in Wasser gelöst, mit Zinkoxyd lange gekocht, filtrirt. Das Filtrat erstarrt zu einem Krystallbrei von milchsaurem Zinkoxyd. Das sehr saure, sehr ranzig riechende Destillat enthält nachweisbar Essigsäure, Ameisensäure und unzweifelhaft Buttersäure. Die Darstellung dieser Säuren lag ausserhalb unseres Plans. Es kam uns darauf an, zu untersuchen, ob mit Hülfe dieser nachgewiesenen Säuren eine Verwandlung des Glycogens in Traubenzucker ausgeführt werden könnte. Eine mässig starke Glycogenlösung wurde mit Milchsäure gekocht, die Lösung hellte sich auf, verlor theilweise die Opalescenz, aber die Flüssigkeit reducirte nicht. Ein Theil dieser Lösung wurde in eine Röhre eingeschlossen und durch 24 Stunden in kochendem Wasser erhitzt, die Flüssigkeit war

vollständig klar geworden und reducirte Kupferlösung. In einem 2. Versuch wurde die Glycogenlösung mit dem die fetten Säuren enthaltenden Destillate erwärmt. Die Glycogenlösung blieb nahezu unverändert, die Flüssigkeit reducirte nicht oder (in einem Versuche) ganz minimal.

In dieser Weise war also der Frage über die Zuckerbildung nicht nahe zu kommen.

Nach diesen umher tastenden Versuchen, die zum Ausgangspunkte hatten das Agens zu finden, durch welches das Leberglycogen in Zucker umgewandelt wird, kam die nach heutigen Anschauungen ketzerische Erwägung, ob es denn ausgemacht sei, dass Leberzucker wirklich aus dem Leberamylum entstehe. Bernard hat, wie bereits erwähnt, diese Quelle für die Zuckerbildung in der Leber als selbstverständlich angenommen, weil er nachwies, dass die von ihm entdeckte Substanz ausserhalb der Leber so leicht in Zucker übergeführt werde. Er verlegte die fermentative Kraft ins circulirende Blut. Alle seine Nachfolger haben das Leberamylum als glycogene Substanz als selbstverständlich angesehen und die Discussion drehte sich nur darum, ob das Ferment schon im Leben vorhanden sei oder ob es erst nach dem Tode entstehe und in Wirkung trete, wie dieses Ferment beschaffen sei und wo es seinen Sitz habe. Ein directer Beweis für die Entstehung des Zuckers in der Leber *intra vitam* oder *post mortem* aus dem Leberamylum ist von keiner Seite erbracht worden.

Der directe Beweis für die Entstehung des Zuckers in der Leber aus dem Glycogen müsste darin bestehen, nachzuweisen, dass das Leberglycogen in dem Masse abnimmt, als der Leberzucker zunimmt. Konnte dieser Beweis nicht erbracht werden, dann war das Glycogen als Zuckerquelle in Frage gestellt.

Durch frühere Forscher und durch unsere Vorarbeiten ist es festgestellt, dass der Zuckergehalt in der Leber vom Momente der Tödtung des Thieres stetig zunimmt. Unsere Versuche hatten uns belehrt, dass die grösste Zunahme in die ersten 24 Stunden nach dem Tode des Thieres falle. Der Plan unserer Arbeit war also folgender:

An einem gewogenen Stück Leber, welches dem eben getödteten oder dem lebenden Thiere entnommen war, wurden die Mengen Zuckers und des Glycogens festgestellt. Die übrige Leber wurde sogleich in mehrere Stücke getheilt, diese gewogen und

Zucker und Glycogen in den einzelnen Stücken nach Ablauf verschiedener Zeitfristen festgestellt: so wurde das Stück II nach einer Stunde, das Stück III nach 24 Stunden, das Stück IV nach 48 Stunden u. s. f. auf Zucker- und Glycogengehalt untersucht, und so die Zahlen für die Feststellung des Verhältnisses zwischen Zucker- und Glycogengehalt gewonnen.

So einfach dieser Plan klingt, so schwierig war dessen Ausführung. Es ist nämlich, um verlässliche Daten zu bekommen, Grorostedtingen, den gesammten Zucker und Glycogengehalt jedes einzelnen Leberstückes zu erhalten, und dies ist oft nur nach langem und mühseligem Auswaschen des Leberstückes zu erreichen.

Dieser Vorgang war folgender. Das gewogene Leberstück wurde in kleine Stücke geschnitten, diese in kochendes Wasser eingetragen, 15—30 Minuten gekocht, je nachdem die Leber sich weicher oder härter anfühlte, die Stücke dann im Mörser zerrieben (mit oder ohne Glaspölyer, dieses ist, wie wir uns überzeugt, für die Dauer der Procceder ohne Belang). Der Leberbrei wird dann wieder in das kochende Wasser gebracht und etwa 10 Minuten gekocht. Die Aufkochung in einem Leinwandstück zuerst mit der Hand abgepresst und dann unter einer starken Presse von den letzten Flüssigkeitsresten befreit. Der frühere Leberbrei bildet nun einen trockenen ziemlich zähen Kuchen, der im Wasser nur schwer aufquillt, die zurückgehaltenen Zucker- und Glycogenreste schwer abgibt. Es ist zweckmässig, diesen Fladen von dem Tuche mit einem scharfen Löffel abzukratzen, in eine Reibschale zu geben und mit heissem Wasser zu einem feinen Schlamm zu verreiben und wieder in kochendes Wasser einzutragen. Trotz aller dieser Beuähle muss der Vorgang unzähligemal wiederholt werden. Wir mussten, zumal wenn das Leberstück etwas grösser war, durch 8—10 Stunden das Aufkochen, Abpressen, Abkratzen, Verreiben und wieder Aufkochen fortsetzen, bis wir die letzten Extracte zucker- und glycogenfrei fanden. Als Reagens auf Zucker diente die Fehling'sche Lösung — doch muss, wenn es sich zuletzt nur um Spuren handelt, die Probe längere Zeit bei Seite gesetzt werden, ehe eine minimale Ausscheidung von Kupferoxydul nachzuweisen ist. Zur Probe auf Glycogen diente uns 90% iger Alkohol, die geringsten Mengen wurden noch durch eine leise Trübung angezeigt. Die sammtlichen Decocte, die oft 10 Liter und darüber betragen, werden dann auf dem Wasserbade eingengt auf 200 bis 300 ccm. und nun folgende Bestimmungen vorgenommen:

1. Der Säuregrad wurde durch Normalnatronlauge festgestellt. Die für 50 oder 100 cem Flüssigkeit gebrauchte Menge Natronlauge wurde zuerst durch Umrechnung für die gesammte Flüssigkeitsmenge und dann weiter für 100 gr Leber festgestellt. Die in der Rubrik Säure angegebene Ziffer sagt also, wie viel Cubikcentimeter Natronlauge zur Neutralisirung der in 100 gr Leber befindlichen Säure nöthig gewesen waren.

2. In einer Flüssigkeitsportion wurde der Zuckergehalt durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung festgestellt. Anfangs versuchten wir es, den Zucker direct im Leberdecoct zu bestimmen. Aber die Bestimmungen fielen in Folge der Anwesenheit des Glycogens und vieler löslicher Eiweisskörper schlecht aus. Verdünnung des Decoctes besserte die Sache nicht, die Kupferoxydulausscheidung ging nicht schön von Statten, die Lösung bekam jenen violetten Ton, der durch Anwesenheit von Albuminaten veranlasst ist und der es unmöglich macht, die beendigte Reduction zu präcisiren. Wir haben es daher vorgezogen, eine gemessene Menge des Decoctes mit der 4—5fachen Menge 90proc. Alkohols zu versetzen, das Alkoholfiltrat bis zum Verschwinden des Alkoholgeruches einzuziehen und in diesem den Zucker zu bestimmen. Die Titrirung kann jetzt sehr sehr elegant und mit vieler Präcision ausgeführt werden.

3. In einer dritten Portion wurde der Glycogengehalt bestimmt. Zwei Methoden konnten für diese Bestimmung gewählt werden. Die eine bestand darin, das Glycogen nach Brücke's Vorgang auszufällen, zu trocknen und zu wägen. Die 2. Methode war die, eine gemessene Menge des Decocts, mit Salzsäure angesäuert, in einer zugeschmolzenen Glasröhre durch 24 Stunden der Siedetemperatur auszusetzen, dadurch das Glycogen in Zucker umzuwandeln, und nun von der Gesammtmenge des erhaltenen Zuckers den ursprünglichen Zuckergehalt abzuziehen. Wir haben nach reiflicher Ueberlegung diese Methode gewählt, weil durch diese Methode auch das aus dem Glycogen als Uebergangstadium gebildete Dextrin in Zucker umgewandelt wird, während nach Brücke's Methode jener Theil des Dextrins, welcher nur aus hochgradigem, 90proc. Alkohol niederfällt, in Lösung bleibt. Uns musste es aber darum zu thun sein, das Verhältniss des Zuckers zu der gesammten Summe der zuckerbildenden Substanz, Glycogen und Dextrin, kennen zu lernen. Die von uns benützte Methode giebt die genauesten Resultate. Wir haben uns in vielen

Vorversuchen überzeugt, dass innerhalb 24 Stunden die Umwandlung des Glycogens eine vollständige ist. Wir hatten auf je 10 ccm Leberdecoct 5 ccm einer 10proc. Salzsäure zugesetzt. Die aus den Röhren genommene Flüssigkeit, die gewöhnlich sehr dunkel war, wurde auf 100 ccm verdünnt, filtrirt und der Zuckergehalt mittelst Fehling'scher Lösung bestimmt. Die Controle mittelst Polarisation war unausführbar, da der absolute Zuckergehalt ein zu geringer war. Bei dem reichsten Gehalte an Zucker und in Zucker überführbarer Materie enthielt das in der Röhre eingeschlossene und auf 100 ccm verdünnte Decoct 0,1—0,2% Zucker, eine Menge, die durch keinen Polarisationsapparat verlässlich zu ermitteln ist. Die Gährung war in einer so sauern Flüssigkeit nicht durchzuführen.

Ehe wir an die Ausführung unserer Versuche gingen, war aber noch eine wichtige Vorfrage zu erledigen, nämlich die, ob der Glycogengehalt in allen Leberpartien ein gleicher ist und ob die Zuckerbildung in der gesammten Leber gleichmässig von statten geht. Das Plus oder Minus des Zucker- und Glycogengehaltes der zu verschiedenen Zeiten untersuchten Leberstücke gestattet uns nur dann Schlüsse auf Zuckerzunahme oder Glycogenabnahme in der ganzen Leber, wenn von vornherein festgestellt ist, dass die Leber nach diesen beiden Richtungen als quantitativ ganz gleichmässig zusammengesetzt zu betrachten ist. v. Wittich¹⁾ hat aus theoretischen Gründen an der Gleichmässigkeit der Glycogenfunction in der ganzen Leber gezweifelt. Er hat darum auch bei drei Kaninchen den Glycogengehalt eines nach Eröffnung des Bauches excidirten Leberstückes und „nach circa 10 Minuten“ den Glycogengehalt des Leberrestes bestimmt und fand, dass der Procentgehalt an Glycogen in dem Leberreste geringer sei, als in dem zuerst ausgeschnittenen Leberstücke. Die Differenz betrug bei den 3 Kaninchen 0,7—0,4—0,9%. Daraus schliesst v. Wittich auf die ungleichmässige Glycogenvertheilung. Der Schluss ist vollkommen unberechtigt, da die Glycogenabnahme nur einfach bedeutet, dass sich auf Kosten des Glycogens Zucker gebildet hat. Die Zeit, die zwischen den Versuchen lag, „circa 10 Minuten“, war genügend, um die der Glycogenabnahme entsprechende Zuckerbildung bei den Versuchskaninchen zu bewirken. Die Glycogen-

1) v. Wittich: Zur Statistik des Leberglycogens. Centralblatt f. d. m. W. 1875, No. 8.

abnahme in den Leberresten aller drei Kaninchen im Vergleich zu den zuerst extirpirten Stücken hätte v. Wittich aufmerksam machen sollen, dass diese nicht ohne Weiteres als ungleichmässige Glycogenvertheilung gedeutet werden könne, da dann doch auch einmal ein Glycogenplus in dem Leberreste zu erwarten gewesen wäre. v. Wittich dachte daran, dass die Glycogenabnahme auf eine „so zu sagen physiologische Verminderung des Glycogens“ bezogen werden könnte. Statt nun Glycogen- und Zuckergehalt bei seinen Kaninchen zu prüfen, macht er einen seinen Kaninchenversuchen analogen Versuch an einer Taube, die durch 24 Stunden gehungert hat; aus dem ersten Stücke erhielt er 0,018 gr. Glycogen = 0,45 %, in dem Ueberreste 0,04 gr. = 0,21 %. Die Leber erwies sich übrigens „fast vollkommen zuckerfrei.“ Man wird zugestehen müssen, dass dieser Versuch die Frage nicht entscheiden kann, die „fast“ zuckerfreie Leber konnte doch dieses kleine dem fehlenden Glycogen entsprechende Zuckerplus enthalten haben.

Die Frage über die Glycogenvertheilung in der Leber war also eine offene und musste zu ihrer Lösung geschritten werden, natürlich unter Einhaltung aller Cautelen und vor allem durch gleichzeitige Prüfung aller Leberstücke. Wir verwandten zu unserem Versuche eine ganze in der Markthalle gekaufte mehrere Tage alte Kalbsleber, zerschnitten sie in 4 Stücke und zwar war I der linke Leberlappen, II das dem linken zunächst liegende Stück, III der rechte Lappen, IV der äusserste Theil des rechten Lappens mit dem Lob. Spigeli. Alle 4 Stücke wurden gleichzeitig in 4 bereit gehaltene Gefässe mit kochendem Wasser eingetragen und dann ganz in oben genau beschriebener Weise behandelt. Die nachfolgende Tabelle giebt die erhaltenen Resultate;

Leberstück	Lebergewicht	Menge des Decocts	Säure		Zucker		Zucker und Glycogen		Glycogen	
			in toto	per cent	in toto	per cent	in toto	per cent	in toto	per cent
I	248	200	7,6	3,06	7,19	2,89	13	5,24	5,81	2,34
II	272	200	8,4	3,08	7,7	2,83	14,28	5,25	6,58	2,41
III	278	200	8,8	3,16	7,7	2,79	14,70	5,28	7,0	2,51
IV	280	200	8,6	3,07	7,7	2,75	14,70	5,25	7,0	2,50

Der Zucker wurde bei diesem Versuche noch direct in dem verdünnten Decocte bestimmt, die Endreaction war nicht immer bis auf einen Tropfen festzustellen, darum die kleine Differenz in den Resultaten. Dagegen war in der aus der geschlossenen Röhre entnommenen Flüssigkeit, welche ganz klar war, die Zuckermenge so genau festzustellen, wie in jeder klaren Zuckerlösung. Hier stimmen auch die Ziffern fast bis auf die zweite Decimalstelle. Da in der Röhre der gesammte ursprünglich in dem Leberstück enthaltene wie der aus dem Glycogen durch Säureeinwirkung entstandene Zucker vorhanden ist, beweist diese Uebereinstimmung, dass Zucker wie Glycogen in der Leber ganz gleichmässig vorhanden sind, und dass die Leber nach dieser Richtung als Einheit anzusehen ist.

Nach Feststellung dieser Cardinalfrage konnten wir zu unseren Versuchen schreiten. Als Versuchsobject dienten zuerst Hunde, und zwar hatten wir die ersten drei Hunde (A, B, C), die wir benutzten, durch 4—8 Tage ausschliesslich mit Brod gefüttert, weil es uns darum zu thun war, glycogenreiche Lebern zu erhalten. Als wir die überraschenden Resultate unserer Versuche erhielten, wurden dann zu Versuchsobjecten gewählt ein Hund (D), welcher ausschliesslich durch 8 Tage mit Fleisch genährt war, und endlich ein solcher (E), der durch 3mal 24 Stunden gar keine Nahrung erhalten hatte.

Die Hunde wurden durch Cyankaliumlösung, die man ihnen in den Rachen goss, getödtet. Nach 1—1½ Minuten stürzten sie zusammen und in diesem Momente wurden sie ergriffen, auf den Tisch gelegt und während das Herz noch thätig war, die Leber excidirt. Ein Stück wurde abgewogen und in bereit gehaltenes siedendes Wasser klein geschnitten eingetragen. Der Leberrest wurde unmittelbar danach in Partien geschnitten, gewogen und zu den späteren Versuchen, nach einer Stunde, nach 24 Stunden, nach 48 Stunden u. s. f. verwendet. Die nachstehende Tabelle enthält die Ergebnisse unserer Untersuchungen.

Diese Tabelle zeigt folgende Ergebnisse:

1) Schon das erste unmittelbar (3—3 Minuten) nach dem Tode des Hundes untersuchte Leberstück enthielt Zucker. Die Zuckermenge, die wir fanden, beträgt 0,46—0,55%. Die Ernährung des Thieres scheint auf diesen Zuckergehalt ohne Einfluss zu sein, er findet sich bei den Hunden, die ausschliesslich mit Brod, wie bei jenem, der ausschliesslich mit Fleisch genährt wurde,

No. des Versuchsstücks	Gew. d. Versuchsstücks in Grm.	Zeit des Versuchs nach	(Säure) Natronlauge		Zucker		Zucker und Glycogen		Glycogen per cent	Anmerkung
			pro toto	per cent	pro toto	per cent	pro toto	per cent		
H u n d A.										
I	174	3 Minut.	2,96	1,7	0,8	0,46	14,23	8,17	7,7	Brodhund.
II	173	1 Stund.	4,44	2,56	2,37	1,37	16,08	9,24	7,8	
III	177	24 "	5,60	3,1	3,39	1,97	15,80	8,96	7,0	
IV	164	48 "	5,58	3,4	3,5	2,10	14,30	8,70	6,6	
V	145	96 "	6	4,1	3,7	2,55	11,76	8,10	5,5	
H u n d B.										
I	185	3 Minut.	2,0	1,08	1,02	0,55	21,7	11,7	11,15	Die Stücke IV u V waren nach 24 Stunden vor's Fenster gesetzt worden. (23. 2.) Nachts war die Temperatur auf 0 gesunken.
II	155	1 Stund.	5,1	3,20	3,03	1,95	20,2	13,0	11,05	
III	178	24 "	10,6	5,99	6,10	3,42	25,6	14,3	10,90	
IV	154	3 × 24 St.	6,0	3,80	4,70	3,05	20,8	13,5	10,50	
V	164	4 × 24 "	6,3	3,80	5,00	3,03	21,87	13,3	10,27	
VI	141	5 × 24 "	6,4	4,50	5,30	3,78	18,69	13,2	9,42	
VII	128	6 × 24 "	—	—	5,30	4,10	16,60	13,0	8,90	
H u n d C.										
I	103	2 Minut.	3,0	2,8	0,57	0,55	11,2	10,8	10,25	Letztes Stück war faul.
II	103	1 Stund.	4,9	3,8	1,66	1,61	11,9	11,5	9,94	
III	105	24 "	4,3	4,1	2,44	2,30	12,79	12,2	9,80	
IV	105	48 "	4,6	4,4	3,10	2,95	11,56	11,00	8,05	
V	105	3 × 24 St.	4,0	3,7	3,04	2,89	11,65	11,09	8,20	
VI	106	4 × 24 "	5,4	5,1	3,36	3,16	12,1	11,4	8,24	
VII	109	5 × 24 "	6,8	6,2	3,52	3,20	11,74	10,77	7,50	
H u n d D.										
I	121	2 Minut.	4,8	4,0	0,6	0,49	5,17	4,22	3,73	Fleischhund.
II	103	1 Stund.	6,8	6,6	1,49	1,44	5,15	5,0	3,60	
III	101,5	24 "	5,44	5,4	2,36	2,30	5,48	5,4	3,10	
IV	95	48 "	4,80	5,0	2,14	2,25	5,47	5,76	3,51	
V	90	3 × 24 St.	4,2	4,6	2,34	2,60	4,68	5,20	2,60	
VI	70	5 × 24 "	3,36	4,8	1,84	2,63	3,43	4,90	2,27	Faul.
H u n d E.										
I	103	3 Minut.	2,4	2,3	0,57	0,55	3,22	3,1	2,55	Hungerhund.
II	111	1 Stund.	6,4	5,7	1,80	1,63	4,00	3,6	1,97	
III	101	24 "	5,8	5,8	2,15	2,14	2,88	2,85	0,71	
IV	108	48 "	10,4	9,6	2,27	2,10	3,07	2,84	0,74	
V	99	72 "	3,2	3,2	2,04	2,06	2,76	2,78	0,72	

und dieselbe Menge war auch in der Leber des Thieres, welches 3 Tage gehungert hatte, nachweisbar.

2) Die Untersuchung der länger gelegenen Leberstücke ergibt einen höheren Zucker Gehalt und beweist, wie bereits von vielen Beobachtern (Bernard, Pavy u. s. f.) festgestellt wurde, dass die

Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode fort dauert. Unsere Untersuchungen lehren, dass die grösste Zuckerzunahme auf die erste Stunde nach dem Tode fällt. Eine noch beträchtlichere Zuckerzunahme weisen dann die Leberstücke nach, welche 24 Stunden nach dem Tode untersucht wurden. Es ist aber sehr denkbar, dass diese Zunahme in die ersten Stunden dieses Zeitraumes fällt und noch an die energische Zuckerbildung der ersten Stunde anschliesst; darüber müssen spätere ad hoc vorgenommene Versuche Aufschluss geben. Nach Ablauf von 24 Stunden ist die Zuckerzunahme eine sehr mässige. Bei dem Hungerthiere nimmt der Zuckergehalt nach den ersten 24 Stunden nicht mehr zu. Die nachstehende kleine Tabelle giebt für die Versuchshunde die Ziffern der Zuckerzunahme in den verschiedenen Zeitabschnitten und zwar zeigt Columnne I das wirkliche Anwachsen des Zuckers, und Columnne II giebt, wenn die Gesamtzunahme = 100 gesetzt wird, das percentische Verhältniss des Anwachsens in den verschiedenen Zeitabschnitten:

	Zuckerzunahme in der ersten Stunde		Zuckerzunahme in den nächsten 24 Stunden		Zuckerzunahme in den ersten 24 Stunden		Zuckerzunahme in den folgenden 3—5 Tagen	
	I	II	I	II	I	II	I	II
A	0,91	= 43,5%	0,60	= 28,7%	1,51	= 72,2%	0,58	= 27,7%
B	1,40	= 39,4 "	1,47	= 41,4 "	2,87	= 80,8 "	0,68	= 20,1 "
C	1,06	= 40,0 "	0,69	= 26,0 "	1,75	= 66,0 "	0,70	= 34,0 "
D	0,95	= 44,3 "	0,86	= 40,1 "	1,81	= 84,4 "	0,31	= 15,4 "
E	1,08	= 67,7 "	0,51	= 32,0 "	1,59	= 99,7 "	minim. Abnahme.	

3) Das wichtigste und überraschendste Ergebniss unserer Untersuchungen bietet die Zunahme des Zuckergehaltes in der Röhre. Der Zuckergehalt der Röhre repräsentirt den Zuckergehalt des betreffenden Leberstückes und den Zucker, welcher mit Hülfe der Säure aus dem in dem Leberstücke vorhandenen Glycogen-Dextrin gebildet wurde. Würde, wie bisher angenommen wurde, der Zucker aus Glycogen entstehen, so müsste der gesammte Zuckergehalt der Röhre in allen Leberstücken procentisch gleich sein, denn in dem Maasse als das Glycogen, also auch der durch Säure aus dem Glycogen entstandene Zucker, abnähme, müsste der aus dem Glycogen gebildete Leberzucker zunehmen. Denkbar wäre eine Zuckerabnahme, da diese durch eine Umwandlung eines Theiles des gebildeten Zuckers in Milchsäure entstanden sein könnte. Die Zuckerzunahme kann nur so gedeutet werden, dass dieses Zuckerplus nicht aus Glycogen entstanden

ist, dass also der Leberzucker mindestens zum Theile aus einer anderen Quelle stammt, dass er aus einem anderen Bildungsmaterial seinen Ursprung hat.

Die grösste Zuckerzunahme in der Leber fällt, wie früher dargelegt, in die ersten 24 Stunden. In dieser Zeit weist auch der gesammte aus der Röhre erhaltene Zucker die grösste Zunahme nach. Die Zunahme des Gesamtzuckers entspricht aber nicht ganz der Zunahme des Leberzuckers, diese ist etwas grösser. Diesem Plus des Leberzuckers entspricht ein Minus des Glycogens; es ist nun denkbar, dass entweder ein Theil des Leberzuckers auf Kosten des fehlenden Glycogens entstanden ist, oder dass dieses fehlende Glycogen in anderer Weise umgesetzt wurde und dass darum die ihm entsprechende Zuckermenge in der Gesamtzuckermenge fehlt. Die nachstehende Tabelle giebt das Verhältniss der Leberzuckerzunahme zur Gesamtzuckerzunahme und zur Glycogenabnahme nach den ersten 24 Stunden.

	Leberzuckerzunahme	Gesamtzuckerzunahme	Glycogenabnahme
A	+ 1,51	+ 0,79	— 0,7
B	+ 2,87	+ 2,6	— 0,2
C	+ 1,75	+ 1,4	— 0,4
D	+ 1,81	+ 1,2	— 0,6

Anders gestaltet sich das Verhältniss bei den später untersuchten Leberstücken. Die Zunahme des Leberzuckers ist nur eine sehr mässige. Der Gesamtzucker erleidet jetzt eine Abnahme und diese ist dadurch bewirkt, dass das Glycogen jetzt sehr bedeutend abgenommen hat, und dass die Abnahme weit grösser ist, als für die Bildung des Leberzuckers erforderlichlich war. Nachstehende Tabelle giebt das Verhältniss von Leberzuckerzunahme und Glycogenabnahme nach Ablauf von 24 Stunden:

	Leberzuckerzunahme	Glycogenabnahme
A	+ 0,58	— 1,5
B	+ 0,68	— 2,6
C	+ 0,70	— 2—3
D	+ 0,31	— 0,8

Natürlich ist auch da nicht festzustellen, ob der in dieser Periode gebildete Leberzucker auf Kosten eines Theiles des fehlenden Glycogens entstanden ist, oder ob der Leberzucker aus anderer Quelle stammt und das gesammte Glycogen in anderer Weise umgesetzt wurde.

Ohne an den Ergebnissen zu deuteln, können wir uns vorläufig nur an den gewonnenen Thatsachen halten und diese lauten: dass mindestens in den ersten 24 Stunden ein Theil des gebildeten Leberzuckers nicht aus Glycogen stammt, und dass die grössere Umsetzung des Glycogens in eine spätere Periode fällt und nicht durch den in dieser Periode gebildeten Zucker gedeckt wird.

Interessant sind die Ergebnisse der Untersuchung beim Hungerhunde. Die grösste Leberzuckerbildung fällt auch hier in die erste Stunde nach Tödtung des Thieres, in diese Periode fällt auch die Gesamtzuckerzunahme, und die Glycogenabnahme deckt nicht den gebildeten Leberzucker.

Leberzuckerzunahme	Gesamtzuckerzunahme	Glycogenabnahme
+ 1,08	+ 0,5	— 0,58

Das nächste nach 24 Stunden untersuchte Leberstück zeigt bereits die Verhältnisse, die wir bei den andern wohlgenährten Hunden erst nach 24 Stunden eintreten sehen, Zunahme des Leberzuckers bei gleichzeitiger grosser Abnahme des Gesamtzuckers in Folge von bedeutender die Leberzuckerzunahme übersteigender Verminderung des Glycogens.

Leberzuckerzunahme	Glycogenabnahme
+ 0,51	— 1,26

Nach 24 Stunden ist die Zuckerbildung sistirt, und die vorhandene Glycogenmenge bleibt auch unverändert.

Sollte bei dem Hungerthiere das Material, aus welchem der Leberzucker stammt, in geringerer Menge vorhanden sein?

Wir wollen streng auf dem Gebiete der Thatsachen bleiben, und jede hypothetische Erklärung zurückweisen.

4) Die frisch aus dem Thiere herausgenommene Leber reagirt neutral, nach 5—10 Minuten ist bereits eine deutliche saure Reaction an den Leberstücken nachweisbar. In den Leberdecocten der verschiedenen Leberstücke ist ein verschiedener Säuregehalt nachweisbar und ausnahmslos im 2. und 3. Leberstücke ein höherer Säuregehalt nachzuweisen, als in dem zuerst untersuchten Stücke. Eine stetige Zunahme der Säure ist nicht nachzuweisen, und sind im Gegentheil auffallende Sprünge bemerkbar. Wäre die Säurebildung ausschliesslich das Resultat der Zuckerzunahme, müsste sie mit dieser gleichmässig Hand in Hand gehen. Offenbar sind bei der Säurebildung und bei deren Zerstörung vielfach Factoren massgebend, über die wir kein Urtheil haben.

Die Erfahrung, die wir gemacht, dass schon das erste Leberstück bei allen von uns untersuchten Hunden eine bemerkenswerthe Menge Zucker enthalten hatte, trotzdem die Untersuchung nur wenige Minuten (2—3) nach dem Tode vorgenommen wurde, die Erfahrung ferner, dass dieser Zuckergehalt ein ziemlich gleichmässiger war, zwischen 0,5 und 0,6% schwankte, hatte unser Vertrauen in Pavy's Lehre, dass die Zuckerbildung nur eine postmortale Erscheinung sei — eine Lehre, zu der wir uns bisher eifrig bekannt hatten — erschüttert, und wiewohl diese Frage von unserem jetzigen Untersuchungsthema abseits lag, drängte es uns doch, ihr näher zu treten, indem wir Leberstücke des lebenden Thieres zur Untersuchung nahmen. Wir wählten zu diesen Versuchen Kaninchen, denen, ohne dass sie sich sträubten, ohne dass sie einen Schmerzenslaut gaben, ein grosser Längsschnitt in die linea alba gemacht, die Leber hervorgeholt, ein Theil excidirt und in kochendes Wasser eingetragen wurde. Die ganze Procedur dauerte wenige Secunden. Um keine Zeit durch Wägen zu verlieren, hatten wir folgende Vorrichtung ausgedacht. Ein Kolben, in welchem ungefähr $\frac{3}{4}$ Liter Wasser sich befanden, wurde durch einen einfach durchbohrten Kautschuckpfropf geschlossen, in diesem Pfropfen steckte ein rechtwinkliges Glasrohr, durch einen kurzen Guttaperchaschlauch war der Kolben mit einem 2. Kolben in Verbindung; in dem 2. steckte noch eine U förmige Chlorealciumröhre. Die beiden Kolben waren vor dem Versuche gewogen. Wir hatten uns überzeugt, dass wenn das Wasser im ersten Kolben 20 bis 30 Minuten gekocht hatte und der Apparat zum Schluss gewogen wurde, das Gewicht unverändert geblieben war, da das aus dem ersten Kolben abdestillirte Wasser im zweiten vorhanden war. Das Wasser des ersten Kolbens wurde also zum Kochen erhitzt, der Pfropfen leise geöffnet und die Leberportion sehr klein zerschnitten in das Wasser geworfen und der Pfropf wieder geschlossen. Nachdem die Leber durch 10—15 Minuten gekocht hatte, wurde die Flamme entfernt, das Gewicht des Apparates wieder bestimmt, die Differenz gab das Lebergewicht.

Der Leberrest wurde bei zwei in dieser Weise behandelten Kaninchen nach 24 Stunden der Untersuchung unterzogen. Die Verhältnisse zwischen Leberzucker und Glycogen waren aber so ganz andere, als die beim Hunde gefundenen, dass wir die Vermuthung hatten, es sei diese Differenz vielleicht durch die Vivisection veranlasst. Ein drittes Kaninchen wurde daher, ehe wir

an die Untersuchung der Leber gingen, zuerst durch Kopfab schneiden getödtet und da auch hier die Resultate mit dem bei den anderen Kaninchen gefundenen übereinstimmten und von jenen so verschieden waren, die uns die Hunde gegeben hatten, wurde ein viertes Kaninchen durch Cyankalium getödtet. Wir wollten alle äusseren Bedingungen gleich machen. Wir geben im Nachfolgenden die Ergebnisse unserer Untersuchungen an den vier Kaninchen, und können nur versichern, dass von unserer Seite keine Vorsicht unterlassen wurde, um, soweit es möglich war, jede Fehlerquelle auszuschliessen. Die ersten zwei Kaninchen hatten kleine Lebern und gaben uns Material für zwei Untersuchungen, bei dem dritten Kaninchen machten wir 3 und bei dem letzten 4 Untersuchungen. Die Kaninchen waren mit Brod gefüttert worden.

Numer des Stückes	Gewicht des Leber- stückes in Grm.	Zeit des Versuches nach	Zucker p. c.	Zu- oder Abnahme gegen die frühere Untersuchung	Zucker und Glycogen	Zu- oder Abnahme gegen die frühere Untersuchung	Glycogen	Zu- oder Abnahme gegen die frühere Untersuchung	Säure
Kaninchen A.									
I	26	6 Sec.	0,56	—	12,56	—	12	—	6,2
II	30	24 Std.	3,20	+ 2,66	9,70	— 2,86	6,5	— 5,5	8,0
Kaninchen B.									
I	19	10 Sec.	0,6	—	11,87	—	11,27	—	6
II	39	24 Std.	3,7	+ 3,1	9,70	— 2,17	6,0	— 5,27	10
Kaninchen C.									
I	32	3 Min.	0,55	—	10,64	—	10,19	—	minimal
II	43	24 Std.	3,0	+ 2,45	9,67	— 1,97	6,67	— 3,52	3,7
III	41	48 „	2,93	— 0,07	9,58	— 0,09	6,65	— 0,02	5,8
Kaninchen D.									
I	54	3 Min.	0,6	—	14,6	—	14,0	—	3,9
II	60	1 Std.	1,5	+ 0,9	14,45	— 0,15	12,95	— 1,05	5
III	53	24 „	3,69	+ 2,19	12,07	— 2,38	8,38	— 4,57	5,3
IV	40	48 „	4,02	+ 0,33	11,70	— 0,37	7,68	— 0,70	7

Die Untersuchungen an den Kaninchen gaben folgende Resultate:

1) Das erste Leberstück, sowohl das dem lebenden Thiере entnommene, sowie das unmittelbar nach dem Tode untersuchte,

enthält Zucker. Die Zuckermenge schwankt bei unsern Kaninchen in sehr engen Grenzen zwischen 0,56—0,6%.

2) Die grosse Zuckerzunahme fällt auch in die ersten 24 Stunden, in den beiden Versuchen, in welchen auch Leberstücke nach 48 Stunden untersucht wurden, sehen wir einmal nahezu ein Gleichbleiben des Zuckers (3,0 und 2,93 bei Kaninchen C), einmal eine Vermehrung um 0,33, während die Zuckersteigerung in den ersten 24 Stunden eine sehr bedeutende von 0,5 der ursprünglichen Zuckermenge auf 3—3,7 steigt.

3) Im Gegensatz zu den Untersuchungen beim Hunde folgt bei den Kaninchen der Leberzuckerzunahme nicht auch eine Zunahme des Gesamtzuckers. Es ist also durchaus kein Anhaltspunkt dafür gegeben, dass der Leberzucker bei den Kaninchen nicht aus der Umwandlung des Glycogenzuckers hervorgegangen ist.

4) Die Glycogenumsetzung ist in der Kaninchenleber eine unendlich grosse, weit grösser als sie sein müsste, wenn selbst der gesammte nachweisbare Leberzucker aus dem Glycogen gebildet wurde. Während bei den Hundelebern die Glycogenumsetzung in den ersten 24 Stunden gering ist und 2—10% des Gesamtglycogens beträgt, wird bei dem Kaninchen $\frac{1}{3}$ Theil bis zur Hälfte des ganzen vorhandenen Glycogenbestandes in die Umsetzung einbezogen. Wenn der vorhandene Leberzucker auch bei Kaninchen mindestens theilweise aus anderem Bildungsmaterial stammt, dann stellt sich die Glycogenumsetzung noch grösser heraus, als sie durch Differenz zwischen Leberzucker und dem in der zugeschmolzenen Röhre befindlichen Gesamtzucker zum Ausdruck kommt.

5) Der Säuregehalt nimmt auch in der Kaninchenleber durch längeres Liegen zu; bemerkenswerth war nur, dass bei drei der untersuchten Kaninchen schon das Decoct des ersten Leberstückes einen beträchtlichen Säuregehalt zeigte.

Wir hatten ferner zwei Versuchsreihen an Katzen ausgeführt. Da es nicht leicht ist, mit Katzen zu manipuliren, war an ein vorheriges Auffüttern wie bei den Hunden oder Kaninchen nicht zu denken.

Die Katze wurde, sowie sie gefangen war, in einen Sack gesteckt und zum Zwecke des Versuches mit Cyankalium getödtet. Wir konnten nicht wissen, wann sie zum letzten Male Nahrung genommen hatte und welcher Art die Nahrung gewesen war. Die nachstehende Tabelle giebt die erhaltenen Versuchsergebnisse:

Numer.	Gewicht d. Leber- stückes in Grm.	Zeit des Versuchs	Säure	Zucker p. c.	Zucker u. Glycogen p. c.	Glycogen
Katze A.						
I	32	nach 5 Minuten	4,0	0,78	5,0	4,22
II	35	„ 1 Stunde	7,4	1,90	5,5	3,60
III	40	„ 24 Stunden	5,0	2,60	5,25	2,65
Katze B.						
I	22	2 Minuten		0,74	5,0	4,26
II	20	1 Stunde		2,4	6,6	4,20
III	16	24 Stunden		2,94	5,09	2,15
IV	15,5	48 „		3,13	5,16	2,03

Bei den Katzen haben wir dieselben Ergebnisse wie bei den Hunden, speciell wie bei dem Hungerhunde.

Das erste Leberstück hat schon einen bedeutenden Zucker-gehalt. Dieser ist selbst grösser als beim Hunde und Kaninchen.

Der Leberzucker-gehalt wird immer grösser und wächst bei Katze B in dem nach 48 Stunden untersuchten Stücke bis auf 3,13%. Das wichtigste Ergebniss ist abermals die Gesamt-zuckerzunahme in dem 2. Leberstücke;

es beträgt nach einer Stunde:

	Leberzuckerzunahme	Gesammtzuckerzunahme
A	+ 1,12	+ 0,5
B	+ 1,66	+ 1,6

Die Zunahme ist sehr bedeutend bei Katze B. Der Gesamt-zucker ist um die ganze Menge des neugebildeten Leberzuckers vergrössert. Wie beim Hungerhunde trifft diese Vermehrung des Gesamt-zuckers nur auf die erste Stunde, während nach dieser die Gesamt-zuckermenge abnimmt, also eine gesteigerte Glycogenumsetzung eintritt.

Wir haben schliesslich noch die Leber eines frisch getödteten Kalbes untersucht und geben in Nachfolgendem die Ergebnisse unserer Untersuchung. Das Kalb, 3—4 Wochen alt, 56 Kilo schwer, hatte noch wenige Stunden, ehe es getödtet wurde, reichlich Milch genossen und wurde im Schlachthause in unserer Gegenwart in gewöhnlicher Weise getödtet. Die Leber, 1020 Gr. schwer, wurde sogleich herausgenommen, ein Stück derselben gewogen und geschnitten und in bereitstehendes siedendes Wasser eingetragen. Die ganze Procedur hatte 2—3 Minuten gedauert.

Das gekochte Leberstück wurde noch im Schlachthause im Mörser zerrieben, der Brei abermals in siedendes Wasser eingetragen und 10 Minuten gekocht, dieses Decoct dann im Laboratorium weiter verarbeitet.

Es wurden 5 Leberstücke verarbeitet. Die 2 letzten hatten, da die Temperatur ziemlich hoch war (Mitte April) schon einen fauligen Geruch und waren mit einem weissen Anfluge (Pilz) bedeckt.

Die folgende Tabelle giebt die erhaltenen Resultate.

No. des Versuchsstückes	Gewicht d. Leberstückes in Grm.	Zeit des Versuches nach	Natronlauge in Ccm. für 100 Grm. Leber	Zucker p. c.	Zucker und Glycogen p. c.	Glycogen p. c.	Anmerkung
I	103	3 Minut.	5,2	ca. 0,3*	1,87	1,57	* Durch
II	106	1 Stunde	6,0	1,17	2,12	0,95	grossen Fett-
III	100	24 "	4,4	1,58	3,33	1,75	reichthum
IV	100	48 "	6,0	1,58	3,90	2,32	trübe, schwer
V	100	72 "	7,2	1,25	2,59	1,34	zu bestim-
IV	100	96 "	6,4	1,15	2,56	1,41	men.

Die Ergebnisse sind im hohen Grade interessant.

1) Das erste Leberstück enthielt Zucker — wahrscheinlich war das Mengenverhältniss nicht verschieden von dem bei Hunden und Kaninehen gefundenen. Aber die zur Zuckerbestimmung bereitete alkoholische Lösung wurde beim Entweichen des Alkohols rasch milchig trübe und es war das Ende der Reduction nicht genau zu bestimmen.

2) Der Zuckergehalt wächst wie bei allen früheren Untersuchungen, aber das Anwachsen dauert nur 48 Stunden. Die späteren schon ziemlich faulen Leberstücke weisen eine Zuckerabnahme nach.

3) Die der geschlossenen Röhre entnommene Flüssigkeit weist in den nach 24 Stunden und den nach 48 Stunden untersuchten Leberstücken eine Zunahme des Gesamtzuckers nach, stimmt darin mit den Untersuchungsergebnissen bei Hunden überein.

4) Diese Zunahme des Gesamtzuckers entspricht in der ersten Stunde den bei Hunden beobachteten Verhältnissen, ist aber nach Ablauf von 24 und von 48 Stunden wesentlich verschieden

und bietet eine neue höchst bemerkenswerthe Thatsache zur Beobachtung. Die nachstehende kleine Tabelle legt diese Verhältnisse klar.

		Leberzucker- zunahme	Gesammtzucker abnahme	Glycogen-Zu- oder Abnahme
nach	1 Stunde	+ 0,87	+ 0,25	— 0,62
„	24 Stunden	+ 0,41	+ 1,21	+ 0,80
„	48 „	0	+ 0,57	+ 0,57

Nach der ersten Stunde weist die der Röhre entnommene Flüssigkeit eine Zuckerzunahme nach, aber sie ist weit geringer als die Zunahme des Leberzuckers in derselben Zeit und das Verhältniss ist wie beim Hunde so aufzufassen, dass ein Theil des neugebildeten Zuckers auf Kosten des Glycogens gebildet wurde und ein anderer Theil aus anderem Bildungsmateriale stammte, oder dass der gesammte neugebildete Leberzucker aus diesem unbekannten Bildungsmateriale stammte und dass diese Gesamtmenge darum in dem Gesammtzucker nicht zum Ausdruck kam, weil ein Theil des Glycogens in anderer Weise umgesetzt wurde. Das nächste nach 24 Stunden untersuchte Leberstück zeigt dagegen nur eine Zunahme von 0,4 Leberzucker, während der aus der Röhre stammende Zucker um 1,21 zugenommen hat und das nach 48 Stunden untersuchte Leberstück zeigt keine Zunahme des Leberzuckers, während der aus der Röhre stammende Zucker um 0,57 zugenommen hat, es wurde also nicht bloss Leberzucker, sondern auch ein durch Säure in Zucker umwandelbarer Körper neu gebildet. Ob dieser Körper Glycogen oder Dextrin sei, darüber müssen weitere Arbeiten Aufschluss geben. Nach 48 Stunden tritt eine rasche Umsetzung des Glycogens ein, die sich aber nicht in Zuckerzunahme ausspricht, dieser wird gleichfalls, wenn auch nur in geringer Menge, umgesetzt.

Wir können nun die positiven Resultate unserer Untersuchungen in folgende Punkte zusammenfassen:

1) Bei allen von uns untersuchten Thieren enthielt schon das erste unmittelbar nach dem Tode oder dem lebenden Thiere entnommene Leberstück eine bemerkenswerthe Zuckermenge. Die Zuckermenge betrug 0,5—0,6%, und diese Menge fanden wir in Lebern, die dem lebenden Thiere excidirt, und die innerhalb weniger Secunden nach der Excision in siedendes Wasser getaucht waren, wie in

solchen Lebern, bei denen bis zum Eintragen in siedendes Wasser drei Minuten verstrichen waren.

Bernard hatte die Entdeckung des Zuckergehaltes an der Leber an der todten Leber gemacht und daraus die vitale Glycogenie gefolgert. Pavy hatte diese vitale Glycogenie geleugnet und die Zuckerbildung für einen postmortalen Process angesehen. Es fusste, wie Bernard, auf der Anschauung, dass das Material für die Zuckerbildung ausschliesslich das Glycogen sei und dass ein Ferment das Vehikel sei, durch welches die Umwandlung herbeigeführt werde. Nach Bernard war dieses Ferment schon im Leben wirksam, während nach Pavy dasselbe erst nach dem Tode zur Wirksamkeit gelangte. Durch unsere Entdeckung, dass der Leberzucker von dem durch Fermente gebildeten Zucker wesentlich verschieden sei, war es schon unwahrscheinlich geworden, dass bei der Bildung des Leberzuckers ein Ferment betheiligt sei. Pavy's Hauptstütze für seine Theorie der postmortalen Zuckerbildung waren die Versuche mit Lebern, die unmittelbar nach der Excision in eine Kältemischung oder in siedendes Wasser eingetragen waren. Er dachte sich, dass durch diese Vorgänge die Fermentbildung gehemmt sei, dass dadurch der Zustand, wie er im Leben besteht, erhalten werde und daher kein Zucker sich entwickeln könne. Wenn es auch wirklich wahr wäre, wie Pavy und Andere meinten, dass eine so behandelte Leber keinen Zucker enthalte, wäre nach unseren heutigen Beobachtungen durchaus für Pavy's Anschauungen nichts bewiesen. Durch das Kochen und Frieren konnte nicht das Ferment zerstört werden, da ein solches an dem Zuckerbildungsprocess unbetheiligt ist — aber es ist denkbar, dass durch diese Vorgänge jenes Material zerstört wird, aus welchem ganz oder theilweise der Leberzucker gebildet wird, und welches vielleicht während des Lebens ausschliesslich die Zuckerbildung versorgt, oder, was wahrscheinlich ist, dass durch Eintragen der Leber in kochendes Wasser oder Kältemischung die Leberkraft der Zelle und damit die Fähigkeit derselben, Zucker zu bilden, vernichtet wurde. Durch Kochen und Frieren wurde also nicht der *intra vitam* befindliche Zustand fixirt, sondern derselbe wurde geradezu aufgehoben.

Bernard hat, um Pavy's Einwürfe, dass er seine glycogene Theorie nur durch Erfahrungen an todten Lebern gestützt hat, zu bekämpfen, in späterer Zeit auch Versuche an der Leber lebender

Thiere gemacht¹⁾. Er hat an Hunden und Kaninchen operirt. Er hat ein Leberstück abgebunden, ausgeschnitten und in kochendes Wasser eingetragen. Er hat nach 20—30 Minuten, in einem Versuche nach einer Stunde, dem lebenden Thiere ein 2. Leberstück excidirt. Das erste wie die späteren dem lebenden Thiere entnommenen Leberstücke ergaben 2—3 per Mille Zucker. Aehnliche Versuche an lebenden Thieren wurden von Dalton²⁾ angestellt und er erhielt zwischen 2—4 per Mille Zucker.

Pavy³⁾ kritisirt in einer neuen Arbeit Bernard's Versuch und wendet insbesondere gegen denselben ein, dass B. zu wenig Wasser angewendet habe, 60 gr für 20 gr Leber, und dass durch die eingetragene Leber das kochende Wasser abgekühlt wurde, dass das Ferment nicht zerstört wurde, im Gegentheile in der höhern Temperatur energischer auf die Umwandlung des Glycogens gewirkt habe. Pavy führt auch Versuche an lebenden Thieren aus und er erhält 0,2—0,5 per Mille Zucker. Dieses Resultat ist schon weit verschieden von dem, was Pavy früher erhielt und differirt eigentlich nur mehr von Bernard in der Quantität. Die Thatsache, dass das Leberstück, welches dem lebenden Thiere entnommen wird, Zucker enthalte, ist nun auch von Pavy festgestellt.

Wier erhielten nun nahezu zweimal soviel Zucker von dem ersten Leberstücke, als Bernard und Dalton erhalten hatten. Es erklärt sich dies einfach dadurch, weil wir die Leber bis zur Erschöpfung des Zuckergehaltes behandelt hatten, was diese Beobachter nicht gethan hatten. Bernard giebt an, dass er die Leber kochte, in einem Mörser verrieb, abermals kochte und in der Abkochung den Zucker bestimmte. Dalton hat den Leberbrei noch einmal abgepresst. Pavy hat ihn einfach durch Mousseline filtrirt. Wir haben den Leberbrei unzählige Mal gekocht und wieder abgepresst, und es dauerte oft 6—8 Stunden, ehe wir die letzten Abpressungen zuckerfrei erhielten.

2) Das wichtigste Ergebniss unserer Untersuchungen ist, **dass der Leberzucker** nicht, wie Bernard meinte, ausschliesslich aus Glycogen entsteht, sondern dass er un-

1) Bernard: Critique expérimentale sur la fonction glycogenique du foie. Comptes rendus T. LXXXVI, 1877.

2) Dalton: Sugar formation in the liver. Transaction of the New-York academie 1871.

3) Pavy: The Croonian lectures on certain points connected with Diabetes. 1878.

zweifelhaft auch aus anderem Material gebildet wird. Es ist denkbar, dass der gesammte Leberzucker nicht aus Glycogen entstehe, und dass das fehlende Glycogen in anderer Weise umgesetzt werde, darüber geben die Untersuchungen keinen Aufschluss, sie lehren nur unzweifelhaft, dass ein Theil des Leberzuckers nicht auf Kosten des Glycogens entstehen kann, und aus anderer Quelle stammen muss. Ueber die Natur dieses Bildungsmaterials vermögen wir vorläufig nichts zu sagen, darüber müssen weitere Untersuchungen Aufschluss geben.

3. Die Untersuchungen am Kalbe geben das sehr bemerkenswerthe Resultat, dass nicht bloss der Leberzucker, sondern dass auch jenes Kohlehydrat, welches durch Erhitzen mit Säuren in Zucker umgewandelt wird (Glycogen oder Dextrin), in der todten Leber neu gebildet werden kann.

4. Das Leberglycogen erfährt erst, nachdem die Leber lange Zeit aus dem Körper entfernt ist, im Allgemeinen erst nach 48 Stunden, eine wesentliche Abnahme, es scheint also in der Leber weit widerstandsfähiger, als dies bisher nach Bernard angenommen wurde.

5. Nur bei Kaninchen tritt eine energische Umsetzung des Glycogens gleich nach dem Tode auf. Die grosse Zuckermenge, die gleichzeitig entsteht, macht es wahrscheinlich, dass auch der gesammte Zucker auf Kosten des rasch zerfallenden Glycogens gebildet wird. Der Glycogenverlust beträgt aber weit mehr als der nachweisbaren Zuckerzunahme entspricht.

Weitere Untersuchungen müssen darüber Aufschlüsse geben, ob diese rasche Umwandlung des Glycogens nur dem Kaninchen zukommt.

Wir wollen uns hier, wo wir nur Thatsachen registriren, jeder Hypothese enthalten. Wir können es aber schon jetzt aussprechen, dass die gemachten Beobachtungen geeignet sind, manches erhellende Streiflicht auf das Wesen des Diabetes zu werfen — worüber wir uns später an geeignetem Orte aussprechen wollen.

Nachtrag.

Um darüber ins Klare zu kommen, ob ausser dem Glycogen noch andere durch Säuren in Zucker umwandelbare Stoffe in der Leber vorhanden sind, haben wir auch damit begonnen, das Gly-

cogen aus dem Leberdecoct direct nach Brücke's Methode darzustellen.

Wir wollen hier als Beispiel die Resultate anführen, die wir bei den Untersuchungen der Leberdecocte von Katze B erhalten. Wir stellen diesen Resultaten gegenüber die Glycogenmenge, die wir durch Einwirkung der Säure auf das Decoct aus der zugeschmolzenen Röhre erhalten hatten.

Leberstück	Glycogen direct gewonnen	Glycogen als Zucker
I	3,34	4,26
II	2,95	4,20
III	1,24	2,15
IV	1,48	2,03

Es ist also zweifellos, dass nebst dem nach Brücke's Methode darstellbaren Glycogen in der Leber noch ein Körper vorhanden ist, der durch Säure in Zucker umgewandelt wird.

Es lag gegen unsere Methode der Glycogenbestimmung der Einwand nahe, dass die Reduction keine sichere Garantie für die Anwesenheit von Zucker sei, da auch andere Körper Metalloxyde reduciren und es denkbar sei, dass beim Kochen der Leberdecocte mit Säuren durch 24 Stunden sich Umsatzstoffe gebildet haben könnten, welche gleichfalls reducirten und fälschlich von uns für Zucker angesehen wurden. Freilich müssten diese Stoffe, welche in so eclatanter und in so reicher Menge reduciren könnten, erst nachgewiesen werden. Wir haben aber doch, um solchen Einwendungen gerecht zu werden, auch andere Körperorgane in gleicher Weise behandelt wie die Leber und lassen die Resultate hier folgen.

Eine junge Hündin wurde durch Cyankalium getödtet und während der Agonie die Carotiden durchschnitten und der Bauch geöffnet, es wurden möglichst rasch Stücke von Milz, Niere und Hirn abgeschnitten, gewogen und in siedendes Wasser eingetragen. Das Stück Milz wog 30 gr, zwei Stücke von beiden Nieren 39 gr, das Hirnstück 33 gr. Das Hirn zerfiel durchs Kochen und darauf folgende Verreiben in eine Emulsion, die ganz durchs Presstuch ging; auch die Milz hinterliess nach dem Aufkochen und Zerreiben beim Abpressen nur einen sehr geringen Rückstand, welcher einer zweiten Aufkochung unterzogen wurde. Die Nierenhälften wurden zwei Mal gekocht, zerrieben und abgepresst. Sämmtliche Filtrate wurden eingeengt und mit alkalischer Kupferlösung untersucht. Die Nierenabkochung zeigte die leiseste Spur einer auf eine

Reduction deutenden Farbenveränderung, und nach mehrstündigem Stehen hatte sich in der That daraus eine winzige Spur eines gelblichen Pulvers ausgeschieden.

Die Decocte der andern Organe ergaben weder sofort beim Kochen noch nach 24stündigem Stehen die Andeutung einer stattgehabten Reduction. Eine Stunde nach dem Tödtten des Thieres werden demselben wieder 27 gr Milz, ein Stück vom Hirn von 31 gr und die beiden übrig bleibenden Nierenhälften im Gesamtgewichte von 32 gr entnommen, in siedendes Wasser eingetragen und wie die ersten Antheile dieser Organe behandelt. Die eingegengten Decocte gaben keine Reduction, auch nach 24 Stunden keine darauf hindeutende Ausscheidung von Kupferoxydul.

Von jedem dieser sechs Decocte wurden 20 ccm mit 4 ccm 10proc. CLH in Röhren eingeschmolzen, diese nach 24stündigem Verweilen in kochendem Wasser geöffnet, der Inhalt filtrirt und mit alkalischer Kupferlösung geprüft. Die Flüssigkeiten trübten sich beim Kochen, das Nierendecoct I gab wieder eine etwas verdächtige Farbenveränderung, nach 24stündigem Absitzen hatte sich eine Spur eines blassgelblichen Pulvers abgeschieden, aus allen anderen Decocten hatte sich ein grauweisses Präcipitat abgesetzt, welches nicht die Spur von reducirtem Kupferoxydul enthielt. Somit enthalten die untersuchten Organe weder sogleich nach dem Tode, noch eine Stunde darnach irgend eine Substanz, die an sich reducirt oder die durch Kochen mit Salzsäure in eine solche überführbar ist. Es ist denkbar, dass die Spur einer Reduction im Nierendecocte I auf eine minimale im Gewebe befindliche Harnsäuremenge zu beziehen ist.

Wir haben uns auch bemüht, den Zuckergehalt des mit Säure in der geschlossenen Röhre behandelten Leberdecoctes durch Gährung nachzuweisen. Es wurde zu diesem Zwecke das Decoct mit Schwefelsäure statt mit Salzsäure angesäuert und die Schwefelsäure in der der Röhre entnommenen Flüssigkeit genau mit Barytwasser neutralisirt und dann eine Partie in die Gähröhre mit wenig Hefe gefüllt. Die Gährung ging sehr gut von statten und der durch die Gährung ermittelte Zuckergehalt stimmte in einer Reihe von Versuchen mit der durch Reduction berechneten Zuckermenge vollkommen überein.

V.

Ueber Zuckerbildung in der Leber.

(Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. XXIV. 1881.)

II.

In einer ersten Abhandlung, welche dieselbe Ueberschrift trägt, im XXII. Bde. dieses Archivs, haben wir Untersuchungen mitgetheilt, aus welchen als wichtigstes Ergebniss hervorging, dass der Leberzucker nicht, wie Bernard meinte, ausschliesslich aus Glycogen entsteht, sondern, dass er unzweifelhaft auch aus anderem Material gebildet wird.

Boehm und Hoffmann¹⁾ haben unsere Untersuchungen einer strengen Kritik unterzogen und auch einige ihrer eigenen Versuche mitgetheilt und schlossen damit: „Wir müssen also dabei stehen bleiben, dass wir die Entstehung von Zucker vollständig aus dem gleichzeitigen Glycogenschwund erklären können“.

Wir haben das Resultat unserer Untersuchung als ein wichtiges und überraschendes bezeichnet, es würde, wie Boehm und Hoffmann richtig sagen, „unsere bisherigen Vorstellungen von den chemischen Vorgängen in der Leber principiell modificiren, darum wird eine strenge Kritik dieser Untersuchungen am Platze sein.“ Wir anerkennen dies vollkommen und können nur hinzufügen, dass die beiden Forscher, die auf dem Gebiete des Kohlehydratstoffwechsels so werthvolle Arbeiten mitgetheilt haben, im hohen Grade dazu berechtigt sind, diese eingehende Kritik zu üben, und wir müssen daher, ehe wir die weiteren Ergebnisse unserer Untersuchungen mittheilen, die von Boehm und Hoffmann gegen unsere Untersuchungsmethode und gegen unsere Beweisführung gemachten Einwürfe zu widerlegen versuchen.

1) Boehm und Hoffmann: Ueber die postmortale Zuckerbildung in der Leber. Pflüger's Archiv für Physiologie, Band XXIII.

Wir haben, wie in unserer ersten Abhandlung ausführlich dargelegt ist, in einem dem lebenden oder dem eben getödteten Thiere entnommenen gewogenen Leberstücke die Menge des Zuckers und der sämmtlichen, in demselben enthaltenen Kohlehydrate (Glycogen und Dextrin) festgestellt, und in mehreren anderen Leberstücken nach Ablauf verschiedener Zeiträume gleichfalls die Zuckermenge und den Gesamtgehalt an Kohlehydraten bestimmt. Wenn der in der todten Leber neu entstandene Zucker auf Kosten der in der Leber vorhandenen Kohlehydrate gebildet würde, müsste die Gesamtsumme der Kohlehydrate in allen Leberstücken gleich geblieben sein oder eine Verminderung erfahren haben, da die Säurezunahme gewiss nur auf Kosten der Kohlehydrate statt hat.

Wir fanden statt des Gleichbleibens oder der Abnahme der Gesamtsumme der Kohlehydrate in den später untersuchten Leberstücken ein Plus der Gesamtkohlehydrate, und wir glaubten uns dadurch zu dem Schlusse berechtigt, dass der gesammte oder ein Theil des neu gebildeten Zuckers aus einem anderen Bildungsmateriale stamme.

Die Methode, die wir anwendeten, war die, dass wir den Gehalt an Leberzucker in einer Portion der Decocte bestimmten, aus welcher das Glycogen und die Albuminate durch Alkohol ausgefällt waren, und dass wir in einer anderen Portion des Decoctes die Gesamtkohlehydrate in Zucker umwandelten, indem wir das mit Cl.H versetzte Decoct in einer zugeschmolzenen Glasröhre im Wasserbade erhitzen. Der Zuckergehalt wurde in beiden Fällen durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung festgestellt.

Mit der Methode der Leberzuckerbestimmung sind B. und H. einverstanden, sie erwähnen nebenbei „dass sie dasselbe Verfahren bereits vor 3 Jahren zur Titrirung des Leberzuckers vorgeschlagen haben“. Wir wurden auf dasselbe geleitet durch Bernard, der diese Methode zur Zuckerbestimmung im Blute vorgeschlagen hat. „Weniger scrupulös“ finden B. und H. unser Verfahren zur Bestimmung der in Zucker umgewandelten Gesamtkohlehydrate, sie sind erstaunt, dass, während wir zur Bestimmung des Leberdecoctes es für nöthig hielten, die Eiweisskörper abzuschneiden, diese uns bei Bestimmung des Gesamtzuckers „nicht genirt haben“. Sie finden zunächst Vergleichen zweier unter so verschiedenen Bedingungen ausgeführten quantitativen Bestimmungen in hohem Grade anfechtbar. Wir glauben, dass man vollkommen berechtigt ist, zwei quantitative Bestimmungen, die nach einer Methode

ausgeführt wurden, zu vergleichen, da die Fehlerquellen in beiden dieselben sind, vorausgesetzt, dass die Bestimmungen in dem einen, wie in dem anderen Falle gleichmässig genau ausgeführt werden können. B. und H. erklären, dass es ihnen unmöglich war, eine auch nur annähernd befriedigende Titrirung eines solchen, 24 Stunden mit Salzsäure erhitzten Leberdecoctes auszuführen. Wir stehen dieser Erklärung von B. und H. gegenüber geradezu vor einem Räthsel. Wir haben hunderte von Zuckerbestimmungen nach dieser Methode ausgeführt und können aufs bestimmteste versichern, dass wir nahezu nie einer der von B. und H. erwähnten Schwierigkeiten begegneten. Wir erhitzten 10 cem Decoctes mit 2 cem 10procentiger Salzsäure im Wasserbade, früher durch 24 Stunden, jetzt durch 10—12 Stunden (da wir gefunden, dass diese Zeit zur vollständigen Umwandlung der Kohlehydrate in Zucker genüge), die oft sehr dunkle Flüssigkeit wird auf 100 cem verdünnt filtrirt und ohne irgend eine weitere Procedur die Titrirung ausgeführt, und diese ist fast immer so elegant und sicher, als ob man es mit einer wässerigen Zuckerlösung zu thun hätte. Es empfiehlt sich, wie fast bei allen Zuckerbestimmungen in Flüssigkeiten, die nicht bloss Zucker enthalten, das Einfliessenlassen der zuckerhaltigen Flüssigkeit zu beginnen, ehe die Kupferlösung kocht: es scheidet sich das schöne rothe Kupferoxydul am Boden aus, und den Moment, wo die blaue Farbe spurlos verschwunden ist, kann man bis auf $\frac{1}{10}$ cem feststellen. Wir könnten uns wieder auf die Autorität Bernard's berufen, der diese Methode zur Bestimmung des Leberzuckers empfohlen hat, aber die Methode ist so einfach und giebt so vorzügliche Resultate, dass es wohl keiner weiteren Autorität bedarf, um dieselbe zu befürworten, und es muss irgend ein Missverständniss vorliegen, wenn geübte Arbeiter, wie B. und H., von der Unmöglichkeit sprechen durch diese Methode, trotz allerlei complicirter Modificationen, zu einem befriedigenden Resultate zu kommen.

Wichtiger ist schon der Einwurf, dass die Reduction des Kupferoxyds, auch theilweise durch andere in Folge der Einwirkung von Salzsäure auf das Leberdecoct neugebildeter Körper veranlasst sein könnte. Dieser Einwurf verliert aber dadurch seine Bedeutung, dass, wie bereits in der ersten Abhandlung mitgetheilt, auch Parallelversuche mittelst Gährung angestellt wurden und dass der durch Gährung ermittelte Zuckergehalt in einer Reihe

von Versuchen mit der durch Reduction berechneten Zuckermenge nahezu stimmte.

Am bedeutungsvollsten ist der Einwurf, den B. und H. gegen unsere Schlussfolgerung machen. Wir schliessen, dass der Zucker aus einem anderen Materiale, als aus Glycogen entstanden sei, weil in den später untersuchten Leberstücken nicht bloss der Leberzucker, sondern auch der Gesamtzucker eine Zunahme erfährt. Würde das Glycogen die Quelle des Leberzuckers sein, so müsste in dem Maasse, als dieser zunimmt, das Glycogen abnehmen. Der Gesamtzucker, d. h. das Product aller im Leberdecocte vorhandenen Kohlehydrate, müsste gleich bleiben, eine Zunahme wäre undenkbar oder sie weist darauf hin, dass der neugebildete Leberzucker aus anderem Bildungsmateriale entstanden sei. Dieser Schluss, so meinen B. und H., sei unrichtig, denn es sei auch denkbar, dass die Zuckerbildung aus dem unbekannten Bildungsmaterial nicht spontan, sondern erst künstlich in der Röhre „durch das 24stündige Kochen mit CLH“ stattgefunden habe, dieser neue künstliche Zucker lässt den durch die Bildung von Leberzucker entstandenen Glycogenschwund nicht zur Erscheinung kommen, weil er ihn noch „übercompensirt“.

Die Möglichkeit, dass die Zuckerbildung aus dem unbekannten Bildungsmateriale eine künstliche sei und erst in der Röhre zu Stande komme, ist theoretisch nicht auszuschliessen, aber es wäre doch merkwürdig, dass die künstliche Zuckerbildung erst in den späteren Leberstücken vor sich gehen sollte. Wenn diese Zuckerbildung in der Röhre vor sich ginge, müsste sie doch im ersten wie im zweiten Leberstücke erfolgen, und es würde das erste Leberstück die grösste Menge von Gesamtzucker liefern müssen, da in diesem ersten Stücke kein oder nur ein minimaler Glycogenschwund statt hatte, der künstliche Zucker hätte dann nicht den Glycogenschwund zu compensiren, er addirte sich vielmehr zu dem aus dem Glycogen gebildeten Zucker, und hätte so die grösste Zuckerziffer zu liefern. Wir haben überdies einen directen Versuch angestellt, um diesem Einwurfe, die Zuckerbildung sei eine künstliche, erst in der Röhre vor sich gehende, zu begegnen. Einem durch Cyankalium vergifteten Hunde wurde, ehe das Thier noch vollkommen todt war, ein Stück Leber excidirt, gewogen und in bereit stehendes kochendes Wasser geworfen. Das Leberstück A wurde, als es weich war, fein zerrieben, noch einmal aufgekocht, durch 24 Stunden stehen gelassen, und dann erst in der bekannten,

von uns genau beschriebenen Weise verarbeitet. Ein zweites Leberstück B desselben Hundes wurde, nachdem es 24 Stunden gestanden hatte, in Arbeit genommen. Die beiden Leberstücke gaben bei der Untersuchung folgende Resultate.

Leber- stück	Leber- zucker %	Gesamt- zucker %
A	0,4	11,7
B	2,5	14,0

Hier wurden beide Stücke zu gleicher Zeit, unter gleichen Bedingungen in der Röhre verarbeitet, und doch ist die Differenz des Gesamtzuckers eine so beträchtliche. Wer diese Ziffern vorurtheilsfrei ansieht, wird wohl nicht daran zweifeln, dass das Plus des Gesamtzuckers beim Stücke B dem Plus des während des Liegens in der Leber gebildeten Leberzuckers entspricht.

Wenn wir nun auch nicht darüber im Zweifel waren, dass die Vermehrung des Gesamtzuckers nicht auf eine künstliche Zuckerbildung in der Röhre zurückzuführen ist, stimmten wir doch darin B. und H. vollkommen bei, dass es richtig sei, die Kohlehydrate der Leber, Glycogen und Dextrin, direct zu bestimmen. Gerade weil unsere Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber ein Resultat gegeben hatten, das von den bisherigen Anschauungen so verschieden war, hielten wir es für unsere Pflicht, diese Thatsache über jeden Zweifel festzustellen. Die indirecte Glycogenbestimmung giebt zu allerlei Zweifeln, zu allerlei Deutungen Veranlassung. Es wäre z. B. denkbar, dass ein Theil der Zuckerzunahme in den Röhren auf Kosten der Leberzuckerzunahme, und ein anderer Theil auf Kosten von Neubildung eines anderen Kohlehydrats gesetzt werden könnte. Wir hatten im Beginne unserer Arbeit die indirecte Glycogenbestimmung gewählt, weil sie bequemer auszuführen war, und weil, wie wir in unserer ersten Abhandlung auseinander gesetzt haben, bei der directen Bestimmung nach Brücke's Methode jenes Dextrin, welches nur durch hochgradigen Alkohol gefällt wird, in Lösung bleibt. Nun wo es galt, die gefundenen Resultate nach jeder Richtung durch klare Beweise zu stützen, entschlossen wir uns, nebst der Bestimmung der Gesamtkohlehydrate auch die directe Bestimmung des Glycogens auszuführen, und wurde Brücke's Methode nur in soweit modificirt, dass absoluter Alkohol zur Fällung benützt wurde.

Wir lassen nun im Folgenden die Resultate unserer neuen Versuche folgen. Die Verarbeitung der Leberstücke, die Bestimmung des Leberzuckers, wie die der Gesamtkohlehydrate war genau so, wie wir es früher ausführlich berichtet haben.

No. des Versuchsstückes	Gewicht des Versuchsstückes in Grm.	Zeit des Versuches	Leberzucker %	Gesamtkohlehydrate %	Glycogen und Dextrin %	Anmerkung
Hund A'.						
I.	62	nach 1 Min.	0,4	11,7	10,1	Mit Brod reichlich gefüttert, wohlgenährt, 25 Kilo schwer, Leber wiegt 800 Grm. Thier durch Cyankalium getödtet.
II.	60	nach 10 Min.	1,6	13,0	10,2	
III.	60	nach 3 Stund.	1,9	13,2	10,4	
IV.	60	nach 24 Std.	2,5	14,0	10,3	
V.	60	nach 48 Std.	3,2	14,5	10,4	
VI.	60	nach 72 Std.	3,3	14,5	10,2	
Hund B'.						
I.	50	nach 1 Min.	0,51	10,5	8,86	Hund 40 Kilo schwer, gut mit Brod genährt. Leber 1 Kilo.
II.	50	nach 2 Std.	1,80	11,6	8,90	
III.	50	nach 24 Std.	2,44	12,0	7,77	
IV.	50	nach 48 Std.	2,40	11,6	8,22	
V.	50	nach 72 Std.	2,84	13,4	8,58	
IV.	50	nach 96 Std.	2,30	12,2	8,44	
Hund C'.						
I.	30	nach 2 Min.	0,49	9,9	8,26	Von der Strasse hereingebracht, wenige Tage gefüttert, mager, elend, 34 Kilo.
II.	30	nach 3 Std.	2,70	11,7	8,25	
III.	30	nach 24 Std.	2,70	10,7	7,13	
IV.	30	nach 48 Std.	2,70	10,4	6,73	
Hund D'.						
I.	51	nach 2 Min.	0,34	10,3	8,58	Junge Hündin, nicht ausgewachsen, 3 Tage mit Brod gefüttert. Das Glycogen durch 90%igen Alkohol gefällt.
II.	100	nach 1 Std.	1,27	11,1	8,60	
III.	100	nach 24 Std.	2,32	10,0	7,4	
IV.	100	nach 48 Std.	2,22	9,5	7,0	
V.	100	nach 72 Std.	2,35	9,5	6,6	
VI.	100	nach 96 Std.	1,68	9,0	5,9	

Diese neuen Versuche bestätigen nun in eclatanter Weise die Resultate unserer früheren Untersuchungen. Wir finden:

1) Unmittelbar nach dem Tode enthält die Leber Zucker, und dieser Zuckergehalt ist ein nahezu constanter, er schwankt zwischen 0,4—0,5. Der Stand der Ernährung, die Grösse des Thieres und die Grösse der Leber haben auf diesen Factor keinen Einfluss.

2) Die weitere Zuckerbildung in der Leber ist in den nächsten 24 Stunden am bedeutendsten; bei 3 Thieren B', C', D' ist dieselbe nach Ablauf dieser Zeit nahezu vollendet. Beim Hunde A' beträgt sie nach 24 Stunden circa 80% des bis zum Abschlusse der Untersuchung gebildeten Zuckers. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die grösste Zuckerbildung in die allererste Zeit nach dem Tode fällt. Bestätigend für diese Anschauung ist es, dass beim Hunde A' nach 10 Minuten schon nahezu 50% des bis zum Abschlusse des Versuches nach 72 Stunden gebildeten Zuckers nachzuweisen sind. Beim Hunde D' enthält das zweite nach einer Stunde untersuchte Leberstück über 50% des post mortem gebildeten Zuckers.

Es wäre von grossem Interesse, genau zu ermitteln, wie die Zuckerbildung nach dem Tode quantitativ vorschreitet. Es müssten zu diesem Zwecke die Leberstücke von Stunde zu Stunde auf den Zuckergehalt geprüft werden. Aber das gänzliche Erschöpfen eines Leberstückes ist so schwierig und zeitraubend, dass wir meist einen ganzen Tag angestrengter Arbeit brauchten, um zwei Stücke gleichzeitig zu verarbeiten. Ein Zusammenwirken vieler gleichmässig arbeitender Kräfte wäre nöthig, um diese Frage zu entscheiden.

3) Mit der Steigerung des Leberzuckers nimmt auch die Gesamtzuckermenge, d. h. die aus der Umwandlung aller Kohlehydrate der Leber entstandene Zuckermenge zu. Die Zunahme dauert so lange, als überhaupt der Leberzucker zunimmt; sie ist entweder dieser Zunahme gleichwerthig oder etwas geringer, nur bei dem Hunde B' steigt in den zwei letzten Leberstücken, zumeist bei Stück V, die Gesamtzuckerziffer wieder sehr an und das Plus ist grösser als der Zunahme an Leberzucker entspricht. Sollte sich in diesen Stücken neben Zucker ein Kohlehydrat, welches durch Alcohol nicht nachweisbar war, gebildet haben? Trotzdem gerade in diesem Falle die Gesamtzuckermenge durch Vergärung controlirt war, wollen wir doch lieber an irgend einen Arbeitsfehler denken, als aus einer Thatsache weitgehende Schlüsse zu ziehen.

4) Die directe Glycogenbestimmung zeigt, dass gerade bei jenen Leberstücken, welche den bedeutendsten Zuckerzuwachs zeigen, die Glycogenmenge unverändert blieb. Am lehrreichsten sind die Resultate, die wir beim Hunde A' erhalten haben. Die Leber war vom 1. bis 5. Stücke von 0,5

auf 3,2% gestiegen. Fast um die gleiche Menge war die Gesamttzuckermenge gewachsen und der Glycogengehalt ist in allen Leberstücken nahezu gleich geblieben. Interessant ist es auch, wie bei diesem Versuche die aus den verschiedenen Untersuchungen erhaltenen Ziffern zusammenstimmen. Die für jedes Leberstück erhaltene Menge von Gesamttzucker entspricht genau dem gefundenen Leberzucker und der gefundenen Glycogenmenge, wenn diese in Zucker umgewandelt berechnet wird. Bei B' ist auch im Ganzen nur eine minimale Glycogenabnahme nachzuweisen. Das letzte Leberstück enthält nur um 0,4% weniger Glycogen, während der Leberzucker von 0,5 auf 2,3 gestiegen ist. Die grössere Glycogenabnahme bei Stück III ist vielleicht darauf zu beziehen, dass dieses Stück aus besonderen Gründen anders behandelt wurde. Es hatte zerkleinert 24 Stunden unter einem Aufgusse von Wasser gestanden. Bei Hund C' und D' enthalten die beiden ersten Leberstücke die gleiche Glycogenmenge, während der Leberzucker beträchtlich zunimmt.

Wir haben uns bei diesen wie bei den früheren Untersuchungen überzeugt, dass bei kräftigen, jungen aber ausgewachsenen wohlgenährten Hunden die der Leberzuckerzunahme entsprechende Gesamttzuckerzunahme am ausgeprägtesten ist und am längsten dauert, d. h., dass bei solchen Thieren die Glycogenabnahme am spätesten eintritt. Beim Hungerthiere der ersten Reihe, wie bei Thier C', welches sehr schlecht genährt war, war schon nach 24 Stunden eine beträchtliche Glycogenabnahme nachzuweisen.

Unsere jetzigen Versuche an Hunden haben kein neues Resultat ergeben, aber sie haben die Resultate der früheren aufs glänzendste bestätigt, und während wir früher nur aus der Zunahme der Gesamttkohlehydrate schliessen konnten, dass der Leberzucker nicht ausschliesslich aus einem in der Leber vorgebildeten Kohlehydrat stamme, ergiebt es sich jetzt durch die directen Glycogenbestimmungen in noch bestimmterer, klarer und einfacher Weise, **dass der Leberzucker vielleicht in seiner Totalität, mindestens aber zum Theile nicht aus vorgebildeten Kohlehydraten, Glycogen, Dextrin stamme, dass er einem andern Bildungsmateriale seinen Ursprung verdanke.**

Wir gingen zunächst daran, festzustellen, ob die bei Kaninchen gefundene rasche Glycogenzunahme sich auch bei directer Glycogenbestimmung als richtig erweise. Die nachfolgende Tabelle ent-

hält die Untersuchungsergebnisse. Die Kaninchen wurden durch Abschneiden des Kopfes getödtet.

No. des Versuchsstückes	Gewicht des Versuchsstückes	Zeit des Versuches	Leberzucker %	Gesamtkohlehydrate %	Glycogen %	Anmerkung
Kaninchen A'.						
I.	20	sogleich	0,5	8,05	6,5	Kleine Leber.
II.	20	nach 40 Min.	2,3	7,9	5,8	
III.	20	nach 2 Std.	1,6	8,3	6,0	
Kaninchen B'.						
I.	25	sogleich	0,5	13,08	11,20	Schöne grosse Leber.
II.	25	nach 3 Std.	1,1	12,68	9,76	
III.	25	nach 24 Std.	4,1	12,30	6,48	
IV.	37	nach 48 Std.	4,2	11,50	6,65	
Kaninchen C'.						
I.	—	sogleich	0,4	6,9	5,2	
II.	—	nach 1 Std.	1,5	6,6	4,2	
III.	—	nach 24 Std.	3,6	5,9	1,1	

Die directe Glycogenbestimmung hat auch bei Kaninchen die Resultate unserer früheren Versuche bestätigt. Es tritt bei diesen Thieren eine rasche Glycogenabnahme ein. Diese ist, wie bei Kaninchen A, schon 40 Minuten nach dem Tode bemerkenswerth. Ob der gesammte Leberzucker des Kaninchens aus Glycogen gebildet wird, ist nicht zu entscheiden. Bei Kaninchen A beträgt die Leberzuckerzunahme im Stück III mehr, als der Glycogenabnahme entspricht, aber bei den anderen Kaninchen ist der Glycogenverlust mehr als ausreichend, um den neugebildeten Leberzucker zu decken.

Wir wollten sehen, ob bei einem anderen Thiere dieser Klasse (Nager) ähnliche Verhältnisse zum Vorschein kommen, wie beim Kaninchen, und wählten als Versuchsobjecte ziemlich grosse, gut genährte Meerschweinchen. Die erhaltenen Untersuchungsergebnisse giebt die nachstehende Tabelle.

No. des Versuchsstückes	Gewicht des Versuchsstückes	Zeit des Versuchs	Leberzucker %	Gesamtkohlehydrate %	Glycogen %	
					mit 90%igem Alkohol	mit abs. Alkohol

Meerschweinchen A.

I.	10	nach 1 Min.	0,52	8,8	5,7	—
II.	10	nach 1 Std.	1,25	9,2	5,7	—
III.	12,5	nach 24 Std.	4,16	8,3	2,7	—

Meerschweinchen B.

I.	10	nach 1 Min.	0,61	8,9	6,8	7,1
II.	10	nach 1 Std.	1,48	10,0	6,9	7,4
III.	12	nach 24 Std.	4,62	8,2	1,4	1,7

Die Meerschweinchen verhalten sich also nicht wie Kaninchen, sie zeigen vielmehr in eclatanter Weise alle Eigenschaften, die wir bei Hunden beobachtet haben, mit der Vermehrung des Leberzuckers eine Vermehrung des Gesamtzuckers mit Gleichbleiben des Glycogens, d. h. also, die Zuckerbildung findet nicht auf Kosten des Glycogens statt. Diese Verhältnisse dauern aber nur kurz, nämlich zwischen der unmittelbar nach dem Tode und der nach einer Stunde ausgeführten Untersuchung; dagegen hat in der Zeit zwischen der ersten Stunde und der nächstfolgenden Untersuchung nach 24 Stunden eine enorme Glycogenabnahme stattgefunden. Ob die Zuckerzunahme dann auf Kosten des Glycogen stattgefunden, ist nicht zu entscheiden, beim Meerschweinchen B ist diese Abnahme weit grösser als der Zuckerzunahme entspricht. Diese beträgt 3,14, während die Glycogenabnahme 5,7 beträgt.

Wir hatten Gelegenheit, einen jungen, 5 kg schweren Fuchs zu untersuchen, und lassen hier die Resultate folgen.

No. des Versuchsstückes	Gewicht des Versuchsstückes	Zeit des Versuchs	Leberzucker %	Gesamtkohlehydrate %	Glycogen %	Anmerkung
I.	30	nach 2 Min.	0,79	2,16	0,7	Der Fuchs war durch einige Zeit v. seinem Besitzer gut genährt worden, er wurde durch Cyankalium getötet.
II.	26	nach 1 Std.	1,83	2,56	0,4	
III.	28	nach 24 Std.	1,98	3,12	0,7	

Die Ergebnisse sind im höchsten Grade interessant. Wir sehen auch hier gleich nach der Tödtung einen beträchtlichen Zucker-gehalt, der sogar beträchtlich höher ist, als wir ihn gewöhnlich beobachteten. Nur bei einer Katze fanden wir dieselbe Ziffer. Die Zuckerzunahme im zweiten Stücke beträgt mehr als 1%, während der Glycogengehalt der Leber überhaupt nur 0,7% beträgt und im zweiten Stücke überdies nur um 0,3% abgenommen hat. Von grossem Interesse sind auch die Ergebnisse des dritten Leberstückes. Der Leberzucker hat kaum zugenommen, aber die Glycogenmenge ist grösser, und wenn wir darauf auch weniger Werth legen, weil die Differenz gering und vielleicht noch in die Grenze der Fehlerquellen fällt, bleibt es doch bemerkenswerth, dass auch die aus den Gesamtkohlehydraten entstandene Zuckermenge beträchtlich grösser ist, sie beträgt mehr als der Zucker- und Glycogenzunahme entspricht, und deutet darauf hin, dass ein neues Kohlehydrat in der Leber entstanden sei. Wir wollen von dieser Thatsache, da sie nur vereinzelt im Laufe unserer Untersuchungen vorkommt, nur Akt nehmen, weitere Beobachtungen müssten erst die Thatsache bestätigen und über die Natur der neu gebildeten Kohlehydrate Aufschluss geben. Dagegen musste es uns mit Befriedigung erfüllen, dass wir auf ein Thier gestossen waren, bei welchem die Leberzuckerzunahme mehr betrug, als sein ganzer Glycogenbestand. Einen eclatanteren Beweis konnte es nicht dafür geben, dass der Leberzucker aus einer anderen Quelle, als aus Glycogen stamme. Wir hatten, um diesen Beweis zu liefern, schon wiederholt Versuche angestellt mit Hunden, die wir hungern liessen, aber wenn die Hungerperiode kurz war, wie beim Hunde E (Abh. I), blieb noch so viel Glycogen, um die Zuckerzunahme reichlich zu decken, und wenn die Thiere durch 10 bis 12 Tage gehungert hatten, und das Glycogen auf eine kleine Menge geschwunden war, dann betrug auch die Menge des Leberzuckers so wenig und bewegte sich dessen Zunahme in so minimalen Ziffern, dass man zu Schlüssen nicht berechtigt war, da alle die kleinen Differenzen in die Grenze der Beobachtungsfehler fielen. Hier hatte uns der Zufall unterstützt. Wir fanden ein Thier mit reichem Zuckergehalt und kleinem Glycogenbestand und erhielten die gesuchte Bestätigung.

Die Ergebnisse unserer neuen Versuche stehen also nicht bloss nicht im Widerspruch zu denen unserer früheren Untersuchungsreihen, sie bestätigen diese vielmehr aufs vollkommenste.

Wir finden abermals:

1) Dass alle von uns untersuchten Thiere unmittelbar nach dem Tode eine beträchtliche Zuckermenge in der Leber enthalten.

2) Das die Zuckerzunahme **sehr rasch** nach dem Tode wächst. Die rasche Zuckerzunahme ist von höchster Bedeutung. Die Thatsache, dass der Zuckergehalt der Leber nach dem Tode zunahm, war längst bekannt, aber man dachte, es handle sich um eine postmortale Einwirkung eines Ferments auf das Leberglycogen, und diese Einwirkung bringe eine um so grössere Wirkung hervor, je länger dieselbe dauere. Unsere Versuche lehren, dass schon 1 bis 2 Stunden nach dem Tode, in einem Falle sogar schon nach zehn Minuten sich nahezu 50% des überhaupt nach dem Tode entstandenen Leberzuckers gebildet hatten, und nach 24 Stunden war, mit Ausnahme des Hundes A, die Leberzuckerbildung zu Ende. Es ist sehr denkbar, dass dieses Ende auch schon viel früher erreicht ist. Wir haben keine Untersuchungen, die zwischen der 3. und 24. Stunde liegen, vielleicht wird es durch zahlreiche Untersuchungen möglich sein, die Stunde, in welcher die Zuckerbildung zu Ende ist, genauer zu präcisiren. Aber schon die bisher nach dieser Richtung gewonnenen Thatsachen sprechen deutlich dafür, dass die Annahme, es handle sich bei dieser postmortalen Zuckerbildung um die Einwirkung eines Ferments auf Leberglycogen, auch darum nicht haltbar sei, weil der Process nicht so rasch zum Abschluss kommen könnte und bis zur Erschöpfung des Ferments oder des Glycogens fortzudauern hätte.

3) Das in der Leber befindliche Glycogen ist viel resistenter, als bisher angenommen wurde. Die directen Glycogenbestimmungen zeigten, dass es bei mehreren Hunden nahezu gar nicht, bei anderen erst nach 24 Stunden abnahm, und wenn wir von Kaninchen absehen, haben wir keine Beobachtung, in welcher die Glycogenabnahme schon in die erste Stunde nach dem Tode fällt.

4) Wir bezeichneten als das wichtigste Resultat unserer Untersuchungen, dass der Leberzucker nicht, wie bisher nach Bernard angenommen, ausschliesslich aus Glycogen entstehe, sondern dass er unzweifelhaft auch aus einem andern Bildungsmaterial stamme. Als Beweis galt uns die mit dem Wachsen des Leberzuckers erfolgende Zunahme des aus den Gesamtkohlehydraten der Leber gebildeten Zuckers. Bei einer Leberzuckerbildung auf Kosten des

Glycogens hätte die den Gesamtkohlehydraten entsprechende Zuckermenge gleich bleiben müssen. Die berechtigten, wie die unberechtigten Einwendungen gegen unsere Schlussfolgerung finden jetzt durch die directe Glycogenbestimmung ihre Widerlegung. Die directe Glycogenbestimmung zeigte, dass bei beträchtlicher Zunahme des Leberzuckers der Glycogenbestand unverändert bleibt, es ist also über jeden Zweifel festgestellt, **dass die Zuckerbildung in der Leber auch aus einem andern Bildungsmaterial erfolgt.** Bernard's vitale Glycogenie, die ursprünglich aus der Entdeckung des Zuckergehalts in der todten Leber gefolgert wurde, ist durch Bernard's spätere Versuche an lebenden Thieren, durch Dalton's Vivisectionen und endlich durch unsere Versuche nahezu ausser Zweifel gestellt. Unsere Untersuchungsmethode, die eine gründlichere Erschöpfung der Leber bewirkte, zeigte, dass die Leber in vivo einen 2—3 Mal grösseren Zuckergehalt besitzt, als Bernard annahm. Aber während Bernard das Leberamylum als einzige Quelle des Leberzuckers ansah, ist es durch unsere Untersuchungen festgestellt, dass der Leberzucker auch aus einer andern Quelle stammen könne. Es ist denkbar, dass diese Quelle ausschliesslich den Leberzucker liefert. Es spricht dafür 1) die Natur des Leberzuckers, 2) der Umstand, dass bei einzelnen Versuchsthieren der Glycogenbestand auch während der ganzen Periode der Leberzuckerbildung nicht abnimmt, 3) dass nahezu bei allen Versuchsthieren (Kaninchen ausgenommen) in der Zeit der energischesten Zuckerbildung, also kurz nach dem Tode, das Glycogen gar nicht oder nur in sehr geringem Maasse abnimmt.

Es ist ferner auch die Vermuthung nicht unberechtigt, dass das Leberamylum während des Lebens anderen Zwecken dient, als der Zuckerbildung, und dass vielleicht erst kürzere oder längere Zeit nach dem Tode eine Umwandlung des Leberamylyms eintritt, und dass dasselbe dann an der postmortalen Zuckerbildung partieipirt. Wir wollen diese theoretischen Betrachtungen nur andeuten. Wir sehen aus unseren Versuchen, dass verschiedene Thierindividuen sich in Bezug auf die Beständigkeit des Glycogengehaltes, wie in Bezug auf die Dauer der Zuckerbildung nach dem Tode verschieden verhalten. Bei Thieren derselben Classe sehen wir, dass Alter des Thieres und der Ernährungszustand auf diese beiden Factoren von grossem Einfluss sind. Eine noch weitere Zahl von Versuchen kann zur Aufklärung

dieser Fragen beitragen. Eine fernere Aufgabe muss es sein, das Material kennen zu lernen, aus welchem der Leberzucker ganz oder zum Theil entsteht, und mit dieser Erkenntniss dürften die oben angedeuteten Verschiedenheiten vielleicht schon theilweise ihre Erklärung finden.

Boehm und Hoffmann haben¹⁾ der Kritik unserer Versuche auch zwei eigene Versuche folgen lassen, an einem Kater und an einem Hunde angestellt. Sie untersuchten von jedem Thiere zwei Leberstücke, bestimmten den Gehalt an Leberzucker und an Glycogen (direct) und fanden im zweiten Stücke, der Zuckerrücknahme entsprechend, eine Glycogenabnahme, so dass im ersten wie im zweiten Stücke die aus dem Glycogen wie aus dem Leberzucker berechnete Gesamtzuckersumme gleich blieb, und sie müssen, auf diese beiden Versuche gestützt, dabei stehen bleiben, dass sie „die Entstehung von Zucker vollständig aus dem gleichzeitigen Glycogenschwund erklären können“.

Wenn die zwei Untersuchungen von B. und H. auch vollberechtigt unseren Untersuchungsreihen gegenüber ständen, wären sie doch nicht im Stande, die Resultate der letzteren aufzuheben. Unsere Untersuchungen mit directer Glycogenbestimmung zeigen zweifellos, dass Leberzucker auch bei intactem Glycogenbestand gebildet wird, und der Schluss, dass der Leberzucker auch aus anderem Bildungsmateriale stamme, ist die naturgemässe Folgerung aus diesem Befunde. Die Versuche von B. und H. würden dann nur aussagen, dass das Entstehen von Leberzucker aus dem unbekannten Bildungsmateriale nicht allgemein sei, und dass dessen Entstehung zuweilen aus dem gleichzeitigen Glycogenschwund erklärt werden könne.

Aber die beiden Untersuchungen von B. und H. ebensowenig als die von ihnen früher mitgetheilte²⁾ können den Anspruch machen, bei der Entscheidung dieser Frage in Rechnung gezogen zu werden, weil erstens ihre Untersuchungsmethode nicht fehlerfrei ist und weil sie zweitens den Ausgangspunkt dieser Frage bei ihren Untersuchungen nicht im Auge behielten.

Die Basis für ähnliche Untersuchungen bildet die vollständige Erschöpfung des Lebergewebes. Nur wenn die untersuchten Leber-

1) l. c.

2) Boehm u. Hoffmann, Beiträge zur Kenntniss des Kohlehydratstoffwechsels. Archiv für experimentelle Pathologie etc. 9. Bd.

stücke ihren vollen Zucker- und Glycogengehalt abgegeben haben, ist man im Stande, diese zu vergleichen und weitere Schlüsse zu ziehen. Wir haben in unserer ersten Abhandlung auseinandergesetzt, welche Schwierigkeit es hat, ein Leberstück vollständig glycogen- und zuckerfrei zu machen, und welche Cautelen zum Gelingen nöthig sind, B. und H. sagen, „sie hätten die Leber so lange ausgekocht, bis das Decoct keine Glycogenreaction mehr angab“, und in der früher citirten älteren Abhandlung heisst es: „Zur Extraction des Zuckers genügt in der Regel 3—4maliges Auskochen, soll aber auch das Glycogen völlig erschöpft werden, so muss die Extraction oft 10—20mal wiederholt werden“. Die Probe auf Glycogen wurde so angestellt, dass etwa 100 ccm. des Decocts auf 3—4 ccm. eingedampft wurden, durch Essigsäure enteiuweiss und mit Jod geprüft wurden. Unsere zahlreichen Versuche zeigten, dass das Auskochen des Leberbreis überhaupt nicht zum Erschöpfen genüge, wenn nicht der Leberbrei scharf abgepresst, der Abpressungsrückstand mit Wasser diluirt, wieder aufgekocht und dieses Verfahren unzählige Mal wiederholt werde. Es ist vollkommen unrichtig, dass der Zucker nach 3—4maligem Aufkochen extrahirt sei. Wir begreifen es, warum B. und H. in der ganz frischen Leber nicht mehr Zucker fanden, als in dem Blute vorhanden war; ein beträchtlicher Zuckerantheil war eben in der Leber zurückgeblieben. Wir haben uns ferner überzeugt, dass, wenn wir längst ausser Stande waren, Glycogen in der Leber zu entdecken, es noch immer sehr leicht möglich war, Zucker in derselben nachzuweisen, nur musste man nicht das diluirte Decoct untersuchen, sondern den aus der Presse abströmenden, in der Leber zurückgehaltenen Decoctrückstand. Die Prüfung mit Jod auf Glycogenspuren ist lange nicht so verlässlich, wie die mit absolutem Alkohol. Wir untersuchen, wenn die Leber anscheinend erschöpft und das Decoct längst wasserklar ist, den Abpressungsrückstand, indem wir nach Brücke's Methode enteiuweissen (man muss sehr oft filtriren, um eine wasserklare Lösung zu erhalten) und dem klaren Filtrate absoluten Alkohol hinzufügen, und wenn der Abpressungsrückstand längst nicht mehr Glycogen entdecken lässt, weist Fehling's Reagens noch deutliche Zuckerspuren nach, und muss aber- und abermals ausgekocht werden¹⁾.

1) Die Leber ist durch Auskochen nicht absolut glycogenfrei zu machen. Wenn man den rückständigen Leberbrei im Wasser diluirt durch mehrere Stunden stehen lässt, ist wieder eine minimale Zuckerreaction nachzuweisen;

B. und H. haben ferner das Glycogen direct nach Brücke bestimmt, aber bei dieser Bestimmung konnte eine beträchtliche Dextrinmenge im Decoct zurückbleiben. Wenn in unseren Versuchen die Fällung des Decocts einmal durch 90procentigen Alkohol, und ein anderes Mal durch absoluten Alkohol erfolgte, war in der Quantität des Gefällten schon ein bemerkenswerther Unterschied nachzuweisen. Bei Meerschweinchen B gab die Fällung mit 90procentigem Alkohol 6,9% Glycogen, die mit absoluten Alkohol 7,4%, also eine quantitative Differenz von 7%. Die Differenz würde gewiss noch grösser sein, wenn die erste Fällung, wie dies zur blossen Glycogenfällung nach Brücke genügend ist, mit etwa 60procentigem Alkohol erfolgte. B. und H. geben zwar an, dass sie das zuweilen vorkommende Leberdextrin durch Polarisation bestimmt haben, und zwar in dem durch Alkohol enteweissten Leberdecocte, welches mit Aether geschüttelt wurde. Uns ist es nicht gelungen in dieser Weise eine klare für die Polarisation geeignete Flüssigkeit herzustellen.

Aber noch weit bedeutungsvoller als die Fehler der Methode ist es, dass B. und H. den für die Lösung dieser Frage wichtigsten Ausgangspunkt unberücksichtigt liessen. Wir waren in unseren Versuchen davon ausgegangen, Leberstücke in Bezug auf ihren Zucker- und Glycogengehalt mit jenem Leberstück zu vergleichen, welches dem Thiere im Moment des Todes excidirt wird, wir fanden (von Kaninchen abgesehen) ausnahmslos, dass die grösste Zuckerbildung in die dem Tode unmittelbar folgende Zeit fällt, und dass in dieser Zeit der Glycogenbestand der Leber unangestastet bleibt, und schlossen daraus, dass der Zucker aus einer anderen Quelle stammen muss. Es ist ja gerade diese erste Periode der Zuckerbildung vom grössten Interesse, weil sie vielleicht noch Vermuthungen über die vitale Glycogenie gestattet. Die Periode der Zuckerbildung ohne Inanspruchnahme des Glycogens ist sehr verschieden, und wir selbst haben in unserer ersten Abhandlung Untersuchungsergebnisse angeführt, wie z. B. bei der Katze B, wo die Zuckerzunahme, die zwischen der Stunde 1 und Stunde 24 liegt, durch die gleichzeitige Glycogenabnahme mehr

dasselbe geschieht, wenn man den Rückstand mit Speichel digerirt. Ein Rückstand aus ca. 100 Grm. Leber wurde mit Kali zerkocht, das Decoct nach Brücke's Methode behandelt; es entstand ein wenige Milligramm betragender weisser Niederschlag. Dieser gab mit Speichel digerirt eine geringe Zuckerreaction.

als gedeckt wird, während in der ersten Stunde der Zuckergehalt von 0,7 auf 2,4 bei gleichbleibendem Glycogengehalt steigt. B. und H. stellen nun ihre Versuche so an, dass sie ihr erstes Leberstück nicht unmittelbar nach dem Tode, sondern erst nach 20 Minuten untersuchten, und damit das zweite, nach 24 Stunden untersuchte Leberstück verglichen. Ihr erstes Leberstück enthält bereits 1,9% Zucker, das zweite 3,4 resp. 3,7%. Für diese Zunahme weisen sie eine entsprechende Glycogenabnahme nach. Zugabe, dass ihre Versuche fehlerlos wären, und dass für diesen Zucker die Bedeckung in dem mangelnden Glycogen gefunden ist, sind sie dadurch berechtigt zu sagen, dass aller Leberzucker aus Glycogen stamme? Welchen Beweis haben sie dafür, dass auch der in den ersten 20 Minuten gebildeten Zuckermenge eine gleiche Glycogenabnahme entspreche?

Wir haben aus unseren Untersuchungen den Satz abgeleitet, dass der Glycogenzerfall ein langsamer sei, und dass „im Allgemeinen“ erst nach 48 Stunden eine wesentliche Glycogenabnahme stattfindet. Unsere neuen Untersuchungen illustriren diesen Satz in glänzender Weise und zeigen sogar in einigen Versuchen ein vollständiges Gleichbleiben des Glycogen während längerer Zeit nach dem Tode. B. und H. greifen auch diesen Satz an, citiren unseren Katzenversuch B, bei welchem nach 24 Stunden eine Glycogenabnahme von 32% statt hatte. „Wir haben keine Versuche, welche das Verhalten des Glycogens besser charakterisiren könnten“. Wenn B. und H. diesen Katzenversuch genauer studirt hätten, würden sie gefunden haben, dass die grosse Glycogenabnahme zwischen Stunde 1 und Stunde 24 liegt, dass dagegen in der ersten Stunde trotz grosser Zuckerzunahme nahezu keine Glycogenabnahme stattfindet, und sie würden sich überzeugt haben, dass die Art, wie sie ihre Versuche anstellten, nicht die richtige war, und dass darum diese Versuche weder das Verhalten des Glycogens, noch das des Leberzuckers und am allerwenigsten das Verhältniss dieser beiden zu einander zu charakterisiren geeignet waren.

Boehm und Hoffmann haben schon in ihrer Abhandlung über den Kohlehydratstoffwechsel es ausgesprochen, „es sei überraschend, dass die Zuckermenge, welche man in einer Leber findet, nicht direct von der vorhandenen Glycogenmenge abhängt“. Diese interessante Beobachtung ist schon allein genügend, um darauf hinzuweisen, dass die Zuckerbildung in der Leber nicht vom Glycogenbestande abhängt. B. und H. waren damals in einem anderen

Ideenkreise befangen und erklärten daraus die auffallende Constanz des Leberzuckers zum Körpergewicht! Wir zweifeln nicht, und darum haben wir ihrer Kritik volle Rechnung getragen, dass sie ganz bona fide handelten, als sie aussprachen, wir wären auf Grundlage unserer früher mitgetheilten Untersuchungen nicht berechtigt, etwas über das Glycogen auszusagen, sie liessen eben unsere indirecte Bestimmung nicht gelten. Wir haben jetzt directe Glycogenbestimmungen geliefert, und diese haben unsere früheren Resultate über jeden Zweifel festgestellt. Wir werden uns freuen, wenn B. und H. bald Gelegenheit finden würden, unsere Ergebnisse durch neue Versuche nach ihrem vollen Inhalte zu bestätigen.

VI.

Die Einwirkung der Leber auf Pepton.

(Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XXV. 1881.)

Durch eine Reihe von Versuchen, die ich früher mitgetheilt habe, war die Thatsache festgestellt worden, dass Zuckerbildung in der Leber erfolge, ohne dass das Leberglycogen in seinem Bestande vermindert werde, dass also Leberzucker auf Kosten eines anderen Bildungsmaterials entstehen könne.

Die Thatsache hatte nur darum etwas Ueberraschendes, weil sie im Widerspruch war zu unseren heutigen, durch Bernard begründeten Anschauungen, dass das Leberamylum die einzige Quelle des Leberzuckers sei.

Ehe Bernard das Leberamylum entdeckt hatte, glaubte er selbst, der Leberzucker stamme aus Eiweisskörpern. Es ist ja kaum zu bezweifeln, dass andere Kohlehydrate und dass Fett sich auf Kosten von Eiweisskörpern bilden. Es wäre unnöthig, alle die für Fettbildung aus Eiweisskörpern erbrachten Beweise hier zu recapituliren. Viele Forscher wollten auch das gesammte Glycogen der Leber als ein Derivat aus Eiweisskörpern ansehen, und die Thatsache, dass bei Zufuhr von Amylaceen und Zucker der Glycogenbestand so rasch anwachse, legten sie sich durch die bekannte Ersparnistheorie zurecht. Wenn auch diese Anschauung noch nicht genügend durch Thatsachen gestützt ist, so ist es doch unzweifelhaft, dass auch bei absoluter Fleischkost eine Glycogenmenge gebildet wird, die nicht durch das mit dem Fleisch verzehrte Glycogen gedeckt werden kann. Bei Diabetikern der schweren Form können wir es stets beobachten, dass sie trotz absoluter Fleischkost eine Zuckermenge ausscheiden, die weit grösser ist, als die mit dem Fleische eingeführte Glycogenmenge, die also nur auf Kosten der Eiweisskörper entstanden sein kann.

Dass also Eiweisskörper die Quelle für die Zuckerbildung in

der Leber sind oder sein können, hat bei näherer Betrachtung nichts Befremdendes, und es handelt sich zunächst darum, diesem Bildungsprocesse auf die Spur zu kommen, und wenn möglich, die bei diesem Processe entstehenden Derivate oder Spaltungsproducte zu erkennen und darzulegen. Es ist dies das ideale Ziel für weitere Forschungen auf diesem Gebiete. Ich wollte zunächst sehen, ob es gelingen würde, eine Zuckerbildung aus einem, den Eiweisskörpern so nahe stehenden Körper wie Pepton nachzuweisen. Ich wählte Pepton zu meinem Versuchsobject aus folgenden Gründen. Bei unseren Versuchen, aus dem wässerigen Leberextract den Leberzucker darzustellen, war das kalte Extract gekocht und die Abkochung durch 95 %igen Alkohol gefällt worden. Die durch Aether gefällten Niederschläge enthielten zuweilen einen links drehenden Körper. Böhm und Hofmann haben die Anwesenheit dieses links drehenden Körpers bestätigt und sind, wie sie angeben, damit beschäftigt, ihn darzustellen. Uns lag diese Aufgabe fern, aber die Vermuthung lag nahe, dass es Pepton sein könnte, welches durch Alkohol nicht vollständig gefällt wurde.

Plosz und Gyergyai¹⁾ fanden den grössten Peptongehalt im Blute der Mesenterialvenen, viel weniger enthielt die Leber und nur undeutliche Spuren das Lebervenenblut; sie sahen, „dass die Peptone die Leber nicht passiren können, ohne dort festgehalten oder verändert zu werden“, und sie gelangen, auf Grundlage ihrer Fütterungsversuche, zu dem Schlusse, „dass die Leber eine Hauptstätte sei“, wo die Veränderungen des Peptons vor sich gehen.

Es waren dies keine verlässlichen Prämissen für die Voraussetzung, dass die Zuckerbildung in der Leber aus Pepton erfolge, aber es waren doch berechtigte Motive, um Versuche in dieser Richtung anzustellen.

Meine Versuche wurden mit der, dem getödteten Thierte excidirten Leber angestellt. Es wäre auch denkbar, die Versuche so anzustellen, dass dem Thierte Pepton ins Blut injicirt wird, oder dass es mit reichen Mengen Pepton gefüttert wird, und dass die frisch excidirte Leber auf ihren Zuckergehalt geprüft wird. Ein positiver Beweis, dass das Pepton sich an der Zuckerbildung theilige, wäre aber nur dann hergestellt, wenn die Leber ganz anomal grosse Zuckermengen enthielte, da bekanntlich der Zucker-

1) Plosz und Gyergyai, Ueber Peptone und Ernährung mit denselben. Pflüger's Archiv, Band X.

gehalt der Leber bei jedem Thiere, und mit Rücksicht auf die Untersuchungszeit, verschieden ist. Bei meinen Versuchen konnte die Differenz im Zuckergehalte zweier Leberstücke desselben Thieres, die nach jeder Richtung ganz gleich behandelt wurden, nur dass das eine Stück in einer Peptonlösung lag, einen genügenden Aufschluss geben. Die Hoffnung, dass die Einwirkung der Leber auf Pepton, wenn eine solche stattfindet, sich auch durch die excidirte Leber offenbaren werde, stützte sich vor Allem auf die in jeder excidirten Leber vor sich gehende Zuckerbildung. Frühere Versuche haben uns gelehrt, dass diese Zuckerbildung nicht ins Unendliche vor sich geht, dass sie unmittelbar nach dem Tode des Thieres am energischsten ist, und bei vielen Thieren schon wenige Stunden nach dem Tode beendet ist, dass es sich wahrscheinlich um einen Vorgang handelt, der in der Leber schon während des Lebens statt hat, und dass die Leberzellen diese ihnen zukommende specifische Leistungsfähigkeit noch einige Zeit nach dem Tode behalten. Dass manche Organe einen Theil des ihnen eigenthümlichen Leistungsvermögens nach dem Tode bewahren, beweisen auch die interessanten Beobachtungen von Pflüger-Koch in Bezug auf das Vermögen der todtten Niere, Hippursäure, und der Leber, Aetherschwefelsäure zu bilden.

Das Pepton, dessen ich mich für meine Versuche bediente, ist von Darby in England angefertigt und wird durch Savoury und Moore bezogen; es ist ein sehr grobkörniges Pulver mit einem Stich ins Bräunliche. Es löst sich rasch im Wasser zu einer klaren, gelblichen Flüssigkeit, welche durch Kochen nicht verändert wird. Die Flüssigkeit giebt mit alkalischer Kupferoxydlösung die schönste Biuretreaction. Mit Glaubersalzlösung und Essigsäure erhitzt, bleibt die Flüssigkeit vollständig klar. Ferrocyankalium und Essigsäure bewirken eine leise Trübung. Die Lösung diffundirt rasch durch Pergamentpapier, das Dialysat giebt die schönste Biuretreaction, Ferrocyankalium und Essigsäure bringen in demselben gleichfalls eine, wenn auch sehr geringe Trübung hervor. Das Präparat ist also frei von jedem Eiweisskörper, es ist Pepton, welches eine Spur von Kühne's Hemialbumose enthält. Es war für meine Zwecke vor Allem wichtig, zu wissen, ob das Präparat nicht Zucker oder ein anderes Kohlehydrat enthalte. Die Fehling'sche Lösung bewirkte die Biuretreaction, aber es trat nicht die leiseste Reduction auf, es war also kein Zucker vorhanden. Zur Prüfung auf die Anwesenheit von Kohlehydraten wurde Peptonlösung mit Salzsäure

versetzt, in einer zugeschmolzenen Glasröhre durch 24 Stunden der Siedhitze ausgesetzt. Die filtrirte Flüssigkeit wurde wieder mit Fehling'scher Lösung geprüft. Ich erhielt die schönste Biuretreaction, nicht die Spur einer Reduction. Das Präparat war also vollständig frei von Zucker oder Kohlehydraten.

Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt.

Das Thier wurde getödtet, die Leber herausgenommen — nur bei einer Versuchsreihe wurde die Leber in der Markthalle gekauft und stammte von einem zwei Tage früher getödteten Kalbe — in Stücke geschnitten und diese gewogen. Je zwei Stücke bildeten den Gegenstand eines Versuches; eines dieser Stücke wurde sehr klein geschnitten, mit 50 Ccm. Wasser übergossen, in welchem 2 Grm. Pepton gelöst waren (das Pepton ist sehr hygroscopisch — der wirkliche Peptongehalt ist nicht bestimmt). Das zweite Stück ebenfalls klein zertheilt, wurde mit 50 Ccm. destillirten Wassers übergossen. Diese zwei Stücke wurden genau zu gleicher Zeit, also nach einer Stunde, nach 24, nach 48 Stunden, in Angriff genommen, sie wurden in zwei bereitstehende Gefässe mit kochendem Wasser gegossen, dann im Mörser verrieben, wieder gekocht, abgepresst. Der Pressrückstand mit Wasser verrieben und abermals gekocht, und diese Procedur so lange fortgesetzt, bis die beiden Leberstücke ihren gesammten Gehalt an Zucker und Kohlehydrat abgegeben hatten. Wie dies bei anderer Gelegenheit dargelegt wurde, muss der Leberbrei 15—20 mal extrahirt werden, ehe er vollständig erschöpft ist. Das Leberdecoct wurde auf etwa 100 Ccm. eingengt, und von diesem werden 50 Ccm. zur Zuckerbestimmung und 10—20 Ccm. zur Bestimmung der Kohlehydrate verwendet. Die Zuckerbestimmung geschah so, dass diese 50 Ccm. mit 500 Ccm. absolutem Alkohol versetzt, der Niederschlag mit absolutem Alkohol vollständig ausgewaschen, das alkoholische Filtrat eingengt und in diesem der Zucker bestimmt wurde. Ich wählte absoluten Alkohol als Fällungsmittel, in der Hoffnung, dadurch das Pepton vollständig zu fällen, dies gelang nicht; es blieben in dem alkoholischen Extract Peptonspuren zurück, die sich durch eine schwache, aber deutliche Biuretreaction manifestiren, aber ich überzeugte mich, dass die Anwesenheit selbst grösserer Peptonmengen die quantitative Zuckerbestimmung nicht beeinträchtigte. Ich hatte mir nämlich eine Lösung von Traubenzucker gemacht und den Gehalt der Lösung durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung festgestellt. Ich hatte zur Reduction von 5 Ccm.

Fehling'scher Lösung 9,8 Ccm. meiner Zuckerlösung gebraucht. In einem zweiten Kölbchen versetzte ich die Fehling'sche Lösung mit einer mässigen Menge einer Peptonlösung. Ich brauchte zur vollständigen Reduction dieser mit Pepton versetzten Fehling'schen Flüssigkeit gleichfalls 9,8 Ccm. der Zuckerlösung. Die Kupferlösung war dann vollständig farblos. Bei längerem Stehen an der Luft trat eine deutliche Biuretreaction auf. Das Kupferoxyd hatte sich mit dem Pepton verbunden. Wenn die klare, violette Flüssigkeit mit der Pipette abgehoben und die Zuckerlösung tropfenweise zugesetzt wurde, trat wieder Reduction auf, und die obenstehende Flüssigkeit wurde wasserhell. Die Kupferoxydpeptonverbindung wird also durch Zucker zerlegt, und das Kupferoxyd reducirt.

Ich habe das zur Zuckerbestimmung dienende Leberdecoct des nicht mit Pepton versetzten Leberstückes gleichfalls mit absolutem Alkohol behandelt, um unter gleichen Bedingungen zu arbeiten. Uebrigens wurden die durch den Alkohol bewirkten Niederschläge beider Decocte, nachdem sie lange genug mit absolutem Alkohol gewaschen waren, einmal mit schwachem Alkohol gewaschen, und mit diesem letzten Filtrate die Probe darauf angestellt, ob aller Zucker wirklich ausgewaschen sei.

Die Zuckerbestimmung mittelst Fehling'scher Lösung ging sowohl in dem Peptondecoct, wie in dem anderen Leberdecoct schön und bis auf einen Tropfen genau vor sich. Andere Zuckerproben konnte ich leider nicht anstellen, für die Polarisation ist die eingeeengte alkoholische Flüssigkeit mit seltenen Ausnahmen zu trübe, und es ist mir nicht gelungen, wie Böhm und Hofmann angeben, durch Schütteln mit Aether die Flüssigkeit so klar zu machen, dass sie sich zur Polarisation eignet. Die Gährung gelang in den wenigen Proben, die ich anstellte, auch nicht. — Vielleicht darum nicht, weil die Flüssigkeiten trotz der Verdunstung noch immer zu viel Alkohol enthielten.

Die Gesamtsumme der im Leberdecoct vorhandenen Kohlehydrate wurde dadurch festgestellt, dass 10—20 Ccm. des Decocts mit 2—3 Ccm. 10%iger Salzsäure versetzt, in Glasröhren eingeschlossen, durch 12—18 Stunden der Siedhitze im Wasserbade ausgesetzt wurden. Die Kohlehydrate wurden in Zucker umgewandelt, und die Zuckermenge in der den Röhren entnommenen filtrirten und verdünnten Flüssigkeit durch Titrirung mittelst Fehling'scher Lösung festgestellt. In einzelnen Versuchen wurde zur Controle ein gemessener Theil der Flüssigkeit eingeeengt und

die Gährungsprobe angestellt. Die beiden Methoden gaben gut stimmende Resultate. In zwei Versuchen wurden die Kohlehydrate, Glycogen und Dextrin, nach Brücke's Methode bestimmt (die Fällung geschah durch absoluten Alkohol). Die Resultate stimmten mit den auf indirectem Wege durch Umwandlung in Zucker gewonnenen sehr überein.

Meine Versuche wurden mit den Lebern von 2 Kälbern, von 2 Kaninchen und von 3 Hunden angestellt. Ich lasse dieselben nachstehend folgen:

Versuch A.

Der erste Versuch wurde an einem zu anderen Zwecken bestimmten kräftigen Hunde angestellt. Von der dem Thiere unmittelbar nach der Tödtung entnommenen Leber wurden 2 Stunden nach der Tödtung zwei gewogene Stücke für diesen Versuch bestimmt. Das eine mit Wasser übergossen, welches 2 Grm Pepton gelöst enthielt, das andere mit Wasser ohne Pepton übergossen: beide Stücke werden durch 24 Stunden im 17° warmen Laboratorium stehen gelassen und dann in oben angeführter Weise behandelt. Die Menge des aus der Umwandlung der Gesamtkohlehydrate gebildeten Zuckers wurde durch Titre (d. T.) und durch Gährung (d. G.) bestimmt. Die kleine Tabelle giebt die erhaltenen Resultate:

Gewicht der Ver- suchs- stücke	Zeit des Versuches	Mit Pepton		Ohne Pepton	
		Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %	Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %
50 Grm.	nach 24 Stunden	2,92 —	12,9 d. T. 13,1 d. G.	2,4	12,0 d. T. 12,2 d. G.

Das Resultat des ersten Versuches war, dass die mit Pepton behandelte Leber 0,5% mehr Zucker enthielt, als die ohne Pepton gelegene Leber, oder anders ausgedrückt, der Zuckergehalt der mit Pepton in Berührung gewesenen Leber war etwa um 20% grösser, als der in der nicht mit Pepton behandelten Leber. Noch grösser ist die absolute Zunahme des aus der Umwandlung der Gesamtkohlehydrate gewonnenen Zuckers, sie beträgt 0,8—0,9 %. Es heisst dies, dass nicht bloss der Leberzucker in dem mit Pepton behandelten Leberstücke zugenommen hat, sondern dass auch die Summe der in Zucker umwandelbaren Kohlehydrate sich vermehrt hat.

Versuch B.

Dieser Versuch wurde mit einer in der Markthalle gekauften Leber an- gestellt. Die Leber stammte von einem Kalbe, das schon 1—2 Tage früher geschlachtet war. Sie hatte, bis wir sie in's Laboratorium bringen liessen, auf Eis gelegen, war ganz frisch. Die Leber wurde auf dem Reibeisen gerieben, und von dem gewonnenen Brei 6 Portionen zu 50 Grm. genommen. Die Por- tionen 1, 3, 5 werden mit Peptonlösung, die Portionen 2, 4, 6 mit Wasser übergossen. Die Portionen 1, 2 werden nach $\frac{1}{2}$ Stunde, 3, 4 nach 48 Stunden, 5 und 6 nach 96 Stunden in Angriff genommen. Die vier letzten Stücke waren sehr sauer. Die Stücke 5, 6 rochen wie gährende saure Milch. Bei der Unter- suchung dieser vier Stücke beobachtete ich auch eine eigenthümliche Erschei- nung. Als ich zum Behufe der Zuckerbestimmung das Decoct mit Alkohol ver- setzte, und sich die gefällten Eiweisskörper gesenkt hatten, war die darüber stehende alkoholische Lösung sehr schön grün, bei der mit Pepton versetzten Flüssigkeit war das Grün etwas durch das Braun des Peptons gedeckt, schlug aber doch deutlich durch. Bei der Einengung des Filtrates schied sich ein schwarzgrünes Pulver ab. Bei einem Kaninchen (Versuch E) trat diese Er- scheinung gleichfalls auf, sonst habe ich sie nicht beobachtet. Nur bei früheren Versuchen zur Bestimmung der Natur des Leberzuckers zeigten die mit Aether versetzten alkoholischen Extracte von Kalbsleberdecocten oft einen leichten Stich ins Grüne.

Versuchs- Nummer	Zeit des Versuches	Mit Pepton		Ohne Pepton	
		Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %	Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %
I.	nach 30 Min.	3,84	9,52	3,40	8,8
II.	nach 48 Std.	3,56	8,92	3,70	8,6
III.	nach 96 Std.	2,66	8,00	2,82	7,8

In den nach 30 Minuten untersuchten Leberstücken waren die Verhältnisse dieselben, wie in der untersuchten Hundeleber. Der Zuckergehalt der mit Pepton behandelten Leber hatte um 0,4, und der Gehalt an Kohlehydraten in Summa um 0,7% zugenommen. Bei den später untersuchten Stücken war das Plus des Zucker- gehaltes nicht bloss geschwunden, dieses war sogar in der mit Pepton behandelten Leber geringer, und nur der Gehalt an Kohle- hydraten war noch grösser. Offenbar hatte in diesen später unter- suchten, also länger gelegenen Stücken schon eine Umsetzung des Zuckers stattgefunden. Es zeigt sich dies auch in den nicht mit Pepton behandelten Leberstücken des Versuches III, wie überhaupt bei jeder Leber, die lange liegt, gewöhnlich nach 48 Stunden, dass der Zuckergehalt und der Gehalt an Kohlehydraten allmähig ab-

nimmt. Es scheint, dass die aus Berührung mit Pepton entstandenen Kohlehydrate, insbesondere der Zucker, noch rascher der Umsetzung anheimfallen.

Versuch C.

Einem frisch geschlachteten Kalbe wurde die Leber excidirt und dieselbe sogleich von dem beim Schlachten anwesenden Laboranten in's Laboratorium gebracht, was circa 40 Minuten dauerte. Es wurden 6 Stücke zu 50 Grm. abgewogen und ganz in früherer Weise behandelt. Die Peptonlösungen, welche auf die Stücke 1, 3, 5 gegossen wurden, enthielten je 2,5 Grm. Pepton gelöst. Da sich bei den Stücken 3 und 5 eine sehr grosse Zunahme von Kohlehydraten herausstellte, wurden zur Controlle diese Kohlehydrate nach Brücke's Methode bestimmt, mit Anwendung von absolutem Alkohol als Fällungsmittel (um alles Dextrin zu fällen), die erhaltenen Mengen entsprachen genau jenen, die bei der indirecten Bestimmung durch Umwandlung der Kohlehydrate in Zucker erhalten wurden.

Nr. des Ver- suchs	Zeit des Versuches	Mit Pepton		Ohne Pepton		Anmerkungen
		Zuck. in %	% Gesamtkohlehydrate in %	Zuck. in %	Gesamtkohlehydrate in %	
I.	n. 2 Std.	2,01	9,7	1,6	8,69	
II.	n. 24 Std.	3,20	10,8*	2,7	8,20	* Kohlehydrate n. Brücke 7%.
III.	n. 24 Std.	2,4	9,5**	3,0	8,18	** Kohlehydrat n. Brücke 6,56%.

Die Zuckerzunahme ist hier bei I und II die gewöhnliche von circa 0,5%. In dem nach 48 Stunden untersuchten Stücke ist der Zuckergehalt geringer, als in dem nicht peptonisirten Stücke, hier hatte also bereits eine beträchtliche Zuckerumsetzung stattgefunden. Dagegen ist die Zunahme der Kohlehydrate in allen mit Pepton behandelten Stücken eine ganz ausserordentlich grosse, wie ich sie bei keinem anderen untersuchten Thiere beobachtete. Ich möchte dabei an ein interessantes Factum erinnern, welches wir früher bei Untersuchung eines Kalbes beobachteten¹⁾. Die Zunahme der Gesamtkohlehydrate hatte in den länger gelegenen Leberstücken in weit grösserer Menge zugenommen, als der Zunahme des Leberzuckers entsprach, und wir hatten damals con-

1) Seegen und Kratschmer, Ueber Zuckerbildung in der Leber. Pflüger's Archiv, Bd. XXII.

statirt, „dass nicht bloss Leberzucker, sondern auch ein durch Säure in Zucker umwandelbarer Körper neu gebildet wurde“. Bei dem jetzt untersuchten Kalbe wurde in der normalen Leber keine Zunahme der Gesamtkohlehydrate beobachtet; vielleicht, weil das Material für diese Bildung fehlte, aber bei Hinzufügung von Pepton zeigte sich jene früher beobachtete Thatsache in eclatan-terster Weise.

Versuch D.

Ein Kaninchen wurde durch Kopfab schneiden getödtet. Die ganze, circa 50 Grm. schwere Leber in zwei Theile geschnitten, nach bekannter Weise behandelt und nach 40 Minuten untersucht. Die Untersuchung der Gesamtkohlehydrate war aus äusseren Gründen (Mangel an Röhren) nicht ausführbar.

Versuchs- Nummer	Zeit des Versuches	Mit Pepton		Ohne Pepton	
		Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %	Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %
I.	nach 40 Min.	1,94	—	1,31	—

In diesem Versuche ist eine beträchtliche Zunahme des Leberzuckers, nämlich 0,63 % zu constatiren.

Versuch E.

Ein zweites Kaninchen wurde getödtet, die Leber in zwei Stücke getheilt, in bekannter Weise behandelt und nach 24 Stunden untersucht.

Versuchs- Nummer	Zeit des Versuches	Mit Pepton		Ohne Pepton	
		Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %	Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %
I.	nach 24 Std.	3,9	10,2	3,8	10,3

Hier waren also Zucker und Kohlehydrate wieder nahezu vollständig gleich. Die kleinen Differenzen können noch in die Grenze der Beobachtungsfehler fallen. Es waren also höchst wahrscheinlich der neu gebildete Zucker und die neu entstandenen Kohlehydrate umgesetzt worden. Wir wissen aus unseren früheren Kaninchenversuchen, wie rasch bei diesen die Kohlehydrate der Leber umgesetzt werden.

Versuch F.

Gegenstand dieses Versuches war ein kleiner Hund, der nur wenige Tage im Laboratorium gefüttert war. Die Leber wurde in 4 Stücke geschnitten und 1. und 3 sogleich mit Peptonlösung übergossen, 1 und 2 nach einer Stunde, 3 und 4 nach 24 Stunden verarbeitet.

Versuchs- Nummer	Zeit des Versuches	Mit Pepton		Ohne Pepton	
		Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %	Zucker in %	Gesamt- kohlehydrate in %
I.	nach 1 Std.	2,2	5,3	1,7	4,5
II.	nach 24 Std.	2,3	5,6	2,3	5,5

Von den nach einer Stunde untersuchten Stücken zeigte das mit Pepton behandelte wieder eine beträchtliche Zunahme an Zucker und Kohlehydraten, während in dem nach 24 Stunden untersuchten dieses Plus an Zucker und Kohlehydraten nicht mehr vorhanden war.

Versuch G.

Zu diesem letzten Versuche diente ein kräftiger, wohl genährter Hund. Ich modificirte den Versuch so, dass die zwei ersten Leberstücke im Momente, wo das Thier getödtet wurde, rasch excidirt, gewogen, das eine mit Peptonlösung, das andere mit Wasser übergossen, und beide sogleich in bereit gehaltenes kochendes Wasser übertragen und verarbeitet wurden. Ich wollte mir dadurch darüber Aufklärung schaffen, ob die Umwandlung von Pepton durch die Lebersubstanz als solche oder ob das Kochen des Peptons mit der Leber diese Umwandlung bewirke. Die übrigen Leberstücke wurden wie früher behandelt und nach 24—48 Stunden untersucht.

Versuchs- Nummer	Zeit des Versuches	Mit Pepton		Ohne Pepton	
		Zucker in %	Kohle- hydrate in %	Zucker in %	Kohle- hydrate in %
I.	sogleich	1,10	9,60	1,05	9,16
II.	nach 24 Std.	2,58	10,74	1,88	9,80
III.	nach 48 Std.	2,36	10,02	2,60	9,3

In dem ersten Stücke, das sogleich gekocht wurde, hatte sich der Zucker nicht vermehrt, die kleine Differenz fällt noch innerhalb der Fehlergrenze. Dagegen haben die Kohlehydrate nicht unbeträchtlich zugenommen. In dem Versuche II ist eine beträchtliche Zunahme von Zucker und von Gesamtkohlehydraten nachzuweisen, während bei III das Zuckerplus verschwunden ist, der Zuckergehalt selbst geringer ist, als in dem nicht mit Pepton behandelten Stücke, dagegen ist die Zunahme von Kohlehydraten beträchtlich.

Ich habe noch schliesslich zwei Controlversuche gemacht, indem ich andere Organe, und zwar einmal Nieren und Lunge zusammen, und ein andermal Milz mit Peptonlösungen versetzte, durch zwei Stunden stehen liess und sie dann in ganz gleicher Weise wie die Leber behandelte. Das alkoholische Extract der Decocte gab energische Biuretreaction, nicht die Spur einer Reduction des Kupferoxyds. Die in den Röhren mit Salzsäure eingeschlossen gewesenen Decocte gaben nur eine leise Biuretreaction, aber auch nicht die Spur einer Reduction. Es hatte sich also in den Röhren das Pepton umgewandelt, aber es war weder Zucker noch ein Kohlehydrat gebildet worden.

Es war noch denkbar, dass das Pepton diastatisch wirke und dadurch den Zuckergehalt vermehre. Ein Versuch, in welchem eine Glycogenlösung mit Peptonlösung zusammengebracht wurde, gab ein negatives Resultat. Bei wiederholter Prüfung nach verschiedenen Zeitabschnitten konnte nicht die Spur Zucker nachgewiesen werden.

Wenn wir die angestellten Versuche resumiren, sehen wir:

1. Bei allen Leberstücken, welche circa eine Stunde mit einer Peptonlösung in Berührung waren, ist der Gehalt an Zucker, wie der Gehalt an Kohlehydraten beträchtlich grösser, als in den unter ganz gleichen Bedingungen, nur ohne Berührung mit Pepton behandelten Leberstücken.

Bei einigen unserer Versuchsthiere ist dieses Plus an Zucker und Kohlehydraten auch in jenen Leberstücken nachzuweisen, welche durch 24—48 Stunden mit der Peptonlösung in Berührung waren. Bei manchen Thieren ist bei längerer Berührung dieses Plus verschwunden, es ist unzweifelhaft in Säure umgesetzt worden, wofür schon der sehr hohe Säuregrad dieser lange mit Peptonlösungen gestandenen Leberstücke spricht.

Diese letzterwähnte Erfahrung, das Verschwinden des Zuckers nach längerem Stehen mit Peptonlösung, spricht dafür, dass die Leber als solche die Umwandlung des Peptons veranlasst. Würde das Kochen erst diese Umwandlung bewirken, dann müsste das Zuckerplus stets eben so gut in den nach 24 und nach 48 Stunden mit Pepton gekochten Leberstücken zur Erscheinung kommen. Der eine directe Versuch G, in welchem die mit Pepton versetzte Leber sogleich gekocht wurde, bestätigt auch wirklich, dass unter dieser Bedingung keine Zuckerzunahme stattfindet. Freilich war in diesem Versuche die Menge der übrigen Kohlehydrate doch beträchtlich

vermehrt worden. Ich möchte nur bemerken, dass bei diesem Versuche G, trotzdem die Leber sogleich nach dem Aufgiessen der Peptonlösung in kochendes Wasser eingetragen wurde, durch das Eintragen der mit 50 Ccm. Flüssigkeit übergossenen 50 Gr. Leber das Kochen aufhörte, und es doch eine Weile brauchte, bis die Gesamtmflüssigkeit wieder auf Siedhitze gebracht war. Es wäre denkbar, dass innerhalb dieser Zeit die Spaltung, resp. die Bildung der Kohlehydrate bewirkt worden sei. Darüber, wie über vieles andere müssen erst weitere Versuche Aufschluss geben. Es muss die nächste Aufgabe sein, zu zeigen, wie lange nach dem Tode und wie rasch die Leber eine solche Umwandlung zu bewirken vermag; es muss ferner versucht werden, dem stickstoffhaltigen Spaltungsproducte des Peptons beizukommen.

Auf Grundlage der eben mitgetheilten Versuche ist es sicher gestellt, dass die Leber unter gewissen Bedingungen bei längerem Zusammensein mit einer Peptonlösung einen grösseren Gehalt an Zucker und Kohlehydraten enthält, und es ist die Annahme berechtigt, **dass die Leber im Stande ist, aus Pepton Zucker und Kohlehydrate, welche in Zucker umwandelbar sind, zu bilden.**

Die Erkenntniss ist neu, dass nicht aller Leberzucker, wie man bisher meinte, aus Glycogen entsteht, und es ist darum ein Schritt nach vorwärts, nachgewiesen zu haben, dass die Leber aus einem, den Eiweisskörpern nahe stehenden, für die Körperökonomie so hochwichtigen Material Zucker und Kohlehydrate zu bilden vermag. Ob sie dies im Leben thut, ob der Leberzucker und ein Theil des Leberglycogens aus Pepton stammt, darüber müssen weitere Untersuchungen Aufschluss geben.

VII.

Pepton als Material für Zuckerbildung in der Leber.

(Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XXVIII. 1882.)

In einer Abhandlung über die Einwirkung der Leber auf Pepton¹⁾ habe ich Versuche mitgetheilt, aus welchen hervorgeht, dass die Leber unter gewissen Bedingungen im Stande ist, aus Pepton Zucker zu bilden. Die Versuche hatten insofern eine grosse Bedeutung, als sie die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Pepton demonstirten und dadurch für die Anschauung, dass die Zuckerbildung in der Leber nicht auf Kosten von Glycogen vor sich gehen müsse, eine richtige Stütze boten.

Die erwähnten Versuche waren aber gewiss nicht ausreichend, um eine Frage von solcher Bedeutung, wie die über das „Wie“ der hepatischen Glycogenie zum Austrage zu bringen, dazu waren Versuche nöthig, die sich viel enger an die Vorgänge anschliessen, die während des Lebens stattfinden und aus denen die Analogie mit der normalen Leberfunction viel prägnanter hervortreten konnte.

Ich habe eine weitere Reihe von Versuchen über diesen Gegenstand ausgeführt, die ich hier mittheilen will.

Die Versuche waren dreifacher Art:

A. Fütterungsversuche,

B. Injectionsversuche,

C. Versuche an frisch excidirten Lebern, bei denen durch Berührung mit sauerstoffhaltigem Blute das Zellenleben durch längere Zeit annähernd erhalten wurde.

A. Fütterungsversuche.

Die Fütterungsversuche wurden an Hunden angestellt. Zweimal versuchte ich es mit Kaninchen. Es waren kräftige, wohl

1) Pflüger's Archiv. Bd. XXV.

genährte Thiere. Es wurden 10 Grm. Pepton in ca. 100 cem Wasser gelöst. Dem ersten Kaninchen, welches durch 24 Stunden gefastet hatte, wurde die Schale mit Peptonlösung hingestellt, aber das Thier konnte nicht dazu gebracht werden, die Flüssigkeit zu berühren. Es wurde ihm ein Trichter zwischen die Zähne gesteckt und die Flüssigkeit eingegossen, darauf wurde es in den Stall zurückgebracht. Eine Stunde später, als es zur Untersuchung benutzt werden sollte, wurde es todt im Stalle gefunden. Das 2. Kaninchen erhielt in gleicher Weise 11,5 Grm. Pepton in 100 cem Wasser gelöst; zuerst wurden demselben ca. $\frac{2}{3}$ der Flüssigkeit eingeflösst, da es nach 10 Minuten ganz munter war, wurde ihm der Rest der Lösung eingetrichtert. Das Thier lief noch einige Augenblicke auf dem Tische, auf welchen es gesetzt worden war umher, sprang dann herunter, legte sich auf den Boden und war nach einigen Zuckungen todt. Bei der Section der beiden Kaninchen konnte eine nachweisbare Todesursache nicht gefunden werden. Der Glastrichter hatte in beiden Fällen, da das Thier Widerstand leistete, das Maul blutig geritzt, aber die Verletzung war ganz oberflächlich. Der Tod konnte nur durch das Pepton veranlasst sein. Schmidt-Mülheim u. A. haben mitgetheilt, dass Pepton, in die Blutbahn gebracht, wie ein Gift wirke. Ich hatte bei den Peptoninjectionen, die ich in die Pfortader machte, zu beobachten Gelegenheit, dass das Pepton eine eigenthümliche Narcose hervorbringt, aus welcher die Thiere (Hunde) nur schwer erwachen, einige gingen in dieser Narcose zu Grunde. Sollte bei den zarteren Kaninchen schon eine reiche Peptoneinführung in den Magen genügen, um die Vergiftung herbeizuführen? oder ist etwas von der Peptonflüssigkeit durch die Risswunde in die Blutbahn gelangt und hat dort ihren deletären Einfluss geübt?

Bei den beiden Kaninchen wurde der Zuckergehalt der Leber bestimmt. Die Leber des ersten im Stalle todt gefundenen Kaninchens (a) enthielt 1,05% Zucker, die des zweiten Kaninchens (b), welche unmittelbar, nachdem das Thier todt zusammengesunken war, also etwa 12 Minuten nach dem Beginne der Peptonzufuhr, zur Untersuchung kam, enthielt 0,43% Zucker. Diese letzte Ziffer ist diejenige, welche in jeder Kaninchenleber, die entweder dem lebenden Thiere excidirt wird oder unmittelbar nach dem Tode zur Untersuchung kommt, gefunden wird. Hier hatte also das Pepton gar keine Wirkung geübt, aber der Versuch ist durchaus nicht beweisend, da die Untersuchung so rasch nach der Pepton-

einfuhr stattgefunden hat und die Peptonlösung noch gar nicht Zeit gehabt hatte, in die Leber zu gelangen; wirklich war der Magen von der braun-gelben Flüssigkeit strotzend voll gefunden worden. Aber auch der grosse Zuckergehalt in der Leber des Kaninchens a kann nicht als Beweis gelten, dass die Zuckerzunahme auf Kosten des Pepton's stattgefunden habe, da es nicht zu ermitteln war, wann das Thier gestorben war, die Untersuchung fand eine Stunde nach der Fütterung statt; es ist denkbar, dass das Thier auch rasch nach der Fütterung gestorben war und schon eine geraume Zeit todt im Stalle gelegen hatte. Das Thier war noch warm, als man es öffnete, aber wenn auch nur 20 Minuten seit dem Tode verstrichen wären, entspräche der Zuckergehalt der normalen Zuckerzunahme in der todtten Leber.

Ich habe es aufgegeben an Kaninchen zu experimentiren, und habe meine weiteren Versuche nur an Hunden angestellt. Ich wählte Hunde von 4—6 Kgr., weil ich von der Voraussetzung ausging, dass bei diesen, die eine kleinere Leber haben, eine mässige Zuckerbildung schon in bemerkenswerther Ziffer zum Ausdrucke kommen müsste. Ein einziger Versuch, den ich mit einem Hunde von 30 Kgr. anstellte, zeigte die Richtigkeit dieser Anschauung. Die Hunde erhielten 15—20 Grm. Pepton in 300 Grm. Wasser gelöst. Das Pepton war gleich jenem, welches ich zu meinen früheren Versuchen benutzt hatte (von Darby in England verfertigt) und über welches ich in meiner ersten Arbeit ausführlicher berichtet habe. Sie erhielten die Lösung zumeist in drei Portionen, die 1. zwei Stunden, die 2. eine Stunde und die 3. eine halbe Stunde vor dem Versuche. Da wir nämlich keine Vorstellung darüber haben, welche Zeit es braucht, bis ein Nahrungsbestandtheil in die Leber gelangt und ebenso wenig wissen, wie lange es braucht, bis der Leberprocess, der ein zugeführtes Nahrungsmaterial zum Gegenstande hat, abgeschlossen ist, sollte diese Dreitheilung der Zufuhr dazu dienen, um die Leberthätigkeit wo möglich in voller Action zu finden. Natürlich haben wir keinen Anhaltspunkt dafür, ob dies gelungen ist, gewiss wird nach Analogie der Magenverdauung je nach der Thierindividualität die Zeit verschieden sein, in welcher sich die Umwandlungsvorgänge in der Leber abspielen. Das Thier wurde durch einen Schnitt durch die grossen Halsgefässe getödtet, in demselben Momente auch der Bauch geöffnet, ein Stück der Leber herausgeschnitten, gewogen und in siedendes Wasser eingetragen. Der Vorgang dauerte im allgemeinen 1—2 Minuten.

Die gekochte Leber wurde wie in den früheren Versuchen so oft gekocht, verrieben und abgepresst, bis der Pressrückstand nicht die Spur Zucker zeigte, das Decoet wurde eingeeingt, 50 ccm des Decoets durch Alkohol gefällt und in dem Alkoholextract der Zucker bestimmt.

Die Alkoholfällung geschah in folgender Weise. Zu 50 ccm des Leberdecoets wurden 500 ccm 93procentigen Alkohols gegeben, durch etwa 24 Stunden stehen gelassen, abfiltrirt, abermals 300 ccm des gleichen Alkohols aufgegossen, nach zwei Stunden abfiltrirt. Der Rückstand durch mehrmaliges Abspritzen vom Filter so lange gewaschen, bis keine Spur von Zucker nachzuweisen war, dann das Gesamtfiltrat auf 20—25 ccm eingeeengt und durch Ausspülen der Schale auf 50 ccm gebracht. Die Bestimmung der in Zucker umgewandelten Kohlehydrate geschah in früher angegebener Weise.

Versuch I.

Hund 4350 Grm. schwer, erhielt nach 24stündigem Fasten 14,5 Grm. Pepton in 150 Ccm. Wasser gelöst, die Lösung wurde von dem Hunde auf einmal aufgeleckt, nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden wurde das Thier getödtet.

Gewicht des Leberstückes	Zeit der Untersuchung	Zucker in %	Gesamtkohlehydrate in %
43 Grm.	Sogleich	0,87	5,6

Versuch II.

Hund 5030 Grm., durch drei Tage keine Nahrung erhalten, Gewicht gesunken auf 4650, erhielt 23,12 Grm. Pepton in 300 Ccm. Wasser gelöst um 7 $\frac{1}{2}$, um 8 $\frac{1}{2}$ und um 9 $\frac{1}{2}$ Uhr. Von der letzten Portion ist ungefähr die Hälfte übrig geblieben, um 10 Uhr wird das Thier getödtet und dem noch athmenden Thiere ein Stück der Leber ausgeschnitten.

Gewicht des Leberstückes	Zeit der Untersuchung	Zucker in %	Gesamtkohlehydrate	Anmerkung
40 Grm.	Sogleich	1,45	3,6	Schönste Biuretreaction

Die Biuretreaction trat auf, nachdem die Kupferlösung durch vollständige Reduction entfärbt war. Die Probe wurde mehrfach wiederholt, ich erhielt stets das gleiche Resultat, denselben, nur in der 2. Decimale verschiedenen Zuckergehalt und zum Schlusse schöne Biuretreaction.

Versuch III.

Ein 8 Kgrm. schwerer Hund hat durch 4 Tage keine Nahrung erhalten, am vierten Fasttage wurden ihm 22 Grm. Pepton in 200 Ccm. Wasser gelöst in 2 Portionen gegeben, eine Stunde nach Einfuhr der letzten Portion wurde das Thier getödtet, das rasch excidirte Leberstück untersucht. Beim Oeffnen des Leibes erschien der Magen ganz prall und voll, als er geöffnet wurde, fand ich ihn mit Speisen, Rübenstücken etc. gefüllt. Das Thier hatte, nachdem es vom Hundehändler gekauft worden war, eine reichliche Fleischportion erhalten und dann durch 4 Tage keine Nahrung mehr bekommen. Vom Fleische fand ich keine Spur im Magen.

Gewicht des Leberstückes	Zeit der Un- tersuchung	Zucker in %
50 Grm.	Sogleich	0,47

Versuch IV.

Hund 3500 Grm. schwer, erhält nach 24 stündigem Fasten 20 Grm. Pepton in 3 Portionen um $\frac{1}{2}$ 8, um $\frac{1}{2}$ 9 und $\frac{1}{2}$ 11 Uhr; der letzten Portion, die das Thier nicht nehmen wollte, wurde etwas Milch zugesetzt, mit dieser Zuthat wird die Lösung rasch verzehrt, nach $\frac{1}{2}$ Stunde wird das Thier getödtet.

Gewicht des Leberstückes	Zeit der Un- tersuchung	Zucker in %
41 Grm.	Sogleich	1,07

Versuch V.

Hund 4,050 Kgrm., hat durch 3 Tage reichlich Nahrung (Fleisch) erhalten, nach 24 stündigem Fasten erhielt er 21,2 Grm. Pepton in zwei Hälften um 8 und um 9 Uhr, wird um 10 Uhr getödtet.

Gewicht des Leberstückes	Zeit der Un- tersuchung	Zucker in %
40 Grm.	Sogleich	1,3

Zum Schlusse der Zuckerbestimmung trat deutlich Biuret-reaction auf.

Versuch VI.

Hund 6,452 Kgrm., erhält nach 48stündigem Fasten 20,42 Grm. Pepton in 2 Portionen um 8 und um 9, wird um 10 Uhr getödtet, der Magen enthält noch den grössten Theil der zuletzt genommenen Peptonlösung.

Gewicht des Leberstückes	Zeit der Untersuchung	Zucker in %	Gesammtkohle- hydrate	Glycogen
50 Grm.	Sogleich	1,14	5,7	2,5

Versuch VII.

Hund 7,850 Kgrm., wollte die Peptonlösung nicht berühren. Nach Zusatz von Milch nahm er ca. $\frac{2}{3}$ von einer 15,4 Grm. enthaltenden Lösung. Eine Stunde nachher wurde er getödtet.

Gewicht des Leberstückes	Zeit der Untersuchung	Zucker	Gesammtkohle- hydrate	Glycogen
48 Grm.	Sogleich	0,7	5,9	4,2

Versuch VIII.

Hund 27,5 Kgrm., erhielt in 3 Portionen 28,3 Grm. Pepton um 7 $\frac{1}{2}$, um 8 $\frac{1}{2}$ und um 9 $\frac{1}{2}$ Uhr von der letzten Portion hatte er nur einen kleinen Theil genommen, also in Summa etwa 20 bis 22 Grm. Nach einer Stunde wurde er chloroformirt, Blut aus der Pfortader und Lebervene genommen und ein Stück der Leber excidirt. Gesamtgewicht der Leber 720 Grm.

Gewicht des Leberstückes	Zeit der Unterzuchung	Zucker	Gesammtkohlehydrate	Glycogen
46,3 Grm.	Sogleich	0,47	4,7	3,16

Versuch IX.

Hund 3,5 Kgrm., erhielt 21,2 Grm. Pepton in 300 Ccm. Wasser gelöst in 2 Hälften, um $\frac{1}{2}9$ und $\frac{1}{2}10$ Uhr Morgens. Von der 2. Hälfte hat er, trotzdem sie mit Milch versetzt wurde, nur einen Theil genossen, um $\frac{1}{2}11$ wurde er chloroformirt, Blut aus der v. hep. genommen und ein Stück Leber excidirt. Im Magen noch reichlich Peptonlösung mit Milchgerinnsel.

Gewicht des Leberstückes	Zucker in %	Gesammtkohlehydrate	Glycogen
48 Grm.	1,29	4,39	1,87

Versuch X.

Hund 7 Kgrm. schwer, erhält 25,3 Grm. Pepton in 300 Ccm. Wasser gelöst in 2 Hälften um 8 und um 9 Uhr, nahm beide vollständig, um 10 Uhr wurde er durch Opium narkotisirt, Leber-venenblut genommen, ein Stück der Leber excidirt. Der Magen war strotzend voll, enthielt fast 100 Ccm. Peptonlösung.

Gewicht des Leberstückes	Zucker in %	Gesammtkohlehydrate	Glycogen
47,5 Grm.	0,92	1,6	0,4

In der nachstehenden kleinen Tabelle fassen wir die Resultate unserer Untersuchungen in Bezug auf die gefundenen Mengen des Leberzuckers zusammen.

Versuchs- nummer	Zuckergehalt in %
I	0,87
II	1,45
III	0,47
IV	1,07
V	1,30
VI	1,14
VII	0,70
VIII	0,47
IX	1,29
X	0,92

Als Massstab für die Beurtheilung der in vorstehender Tabelle enthaltenen Werthe müssen die Ziffern dienen, welche als Ausdruck für den normalen Zuckergehalt der lebenden Leber gefunden wurden.

Bernard ¹⁾, der bekanntlich zuerst die Glycogenie als normale Leberfunction erkannt hatte, hat erst ein Jahr vor seinem Tode die Grösse des Zuckergehaltes in der Leber des lebenden Thieres festgestellt, er fand als Resultat seiner Untersuchungen 0,1—0,3 % Zucker. Diese Zuckermenge war sowohl in den Leberstücken enthalten, die dem Thiere entnommen waren, unmittelbar nachdem der Bauch geöffnet war, wie in jenen, die er 10 bis 20 Minuten später dem viviseirten lebenden Thiere excidirte und er schliesst mit Recht daraus, dass die Vivisection wie das Blosslegen der Leber keinen Einfluss auf den Zuckergehalt hat. Die Zuckerbestimmung führt er so aus, dass er entweder im Leberdecoct direct den Zucker bestimmt, oder wenn die Opalescenz des Decoets zu sehr das Titriren behindert (das Hinderniss kommt von den Eiweisskörpern und nicht von dem die Opalescenz bewirkenden Glycogen), nahm er 2 Portionen des Decoets, zerstörte in einer derselben den Zucker durch Kali, verwandelte die zurückbleibenden Kohlehydrate durch Salzsäure in Zucker und bestimmte denselben durch Fehling'sche Lösung, in einer 2. Portion wurde nach Umwandlung des Glycogens in Zucker durch Salzsäure der Gesamtzucker bestimmt, die Differenz dieser zwei Bestimmungen giebt den Gehalt an Leberzucker „il est clair que la difference

1) Bernard, Critique expérimentale sur la fonction glycogénique du foie. Comptes rendus. T. 84, 1877.

donne à la fois le sucre et le glycogène hépatique“. Gegen diese Zuckerbestimmung liesse sich gar manches einwenden, vor allem, dass die Säure nicht genügt, die Kohlehydrate vollständig in Zucker überzuführen, wenn sie nicht unter Druck und durch 10–12 Stunden auf die Flüssigkeit einwirkt. Vielleicht hat die Zuckerbestimmungsmethode Schuld, dass Bernard eine so kleine und so variable Zuckergrösse fand; der Hauptgrund war aber der, dass er die Leber nicht vollständig erschöpfte, denn nach seiner Angabe wurde das Leberstück 5–10 Minuten gekocht, klein geschnitten und verrieben, nochmals aufgekocht und der Zucker in dem eingengten Decoct bestimmt. Die Erfahrung lehrte mich, dass das Erschöpfen eines Leberstückes sehr schwer sei und wiederholtes Verkochen und Verreiben erfordert.

Dalton¹⁾, der gleichfalls an viviseirten Thieren experimentirte, hat 0,2–0,4 % Zucker erhalten. Er hatte die Leber zwischen gezähnten Walzen in einem Apparate, den er als „crimping machine“ bezeichnet, gründlich zerkleinert und dadurch der Extraction zugänglich gemacht; diese so zerkleinerte Leber wurde in heisses Wasser oder in Alkohol eingetragen und nachdem die Leber entweder zehn Minuten mit dem Alkohol in Berührung war, oder durch fünf Minuten gekocht hatte, wurden die Flüssigkeiten abfiltrirt, die Leber abgepresst und die abgesperrte Flüssigkeit dem Filtrate zugefügt. Von einer weiteren Behandlung des Pressrückstandes ist keine Rede, und doch enthält dieser nach meinen Erfahrungen noch viel Zucker. Ein weiterer Zuckerverlust dürfte bei Dalton's Verfahren auch dadurch herbeigeführt sein, dass er das Filtrat durch Kohle filtrirte, und nachdem es zur Trockne abgedampft, der Abdampfrückstand in Wasser gelöst war, wurde auch dieser durch fein gepulverte Thierkohle filtrirt. Die Kohle hält, wie ich bei anderer Gelegenheit nachgewiesen²⁾, nicht unbeträchtliche Mengen Zucker zurück, der selbst durch wiederholtes Auswaschen nicht wieder zu gewinnen ist.

Pavy³⁾ hat gar nur 0,2–0,5 per Mille Zucker in der dem eben getödteten Thiere entnommenen und durch Frieren unverändert

1) Dalton, Sugar formation in the liver. Transactions of the New-York Academie of medicine. 1871.

2) Ueber eine Methode, um minimale Mengen Zucker im Harn nachzuweisen. Pflüger's Archiv. Bd. V.

3) Pavy, The Croonian lectures on certain points connected with Diabetes. 1878.

erhaltenen Leber gefunden. Aber er hat einfach die zerriebene Leber einmal mit Weingeist behandelt. Dieser wird, wenn er einige Zeit „for some time“ mit der Leber in Berührung war, filtrirt, das Filtrat eingeeengt und in diesem die Zuckerbestimmung vorgenommen. Unzweifelhaft ist der grösste Theil des Zuckers in der Leber zurückgeblieben.

Ich habe in einer mit Dr. Kratschmer ausgeführten Arbeit¹⁾ den Zuckergehalt in der lebenden oder der im Momente des Todes entnommenen Leber bestimmt. Die ziemlich complicirte Methode, die wir angewendet haben, ist in der darauf bezüglichen Publikation näher angeführt. Die Untersuchung erstreckte sich auf 9 Hunde, das Zuckerminimum beträgt 0,40%, das Maximum 0,55%; zwischen diesen 2 Ziffern schwanken die Untersuchungsergebnisse mit sehr geringen Varianten, die meisten stehen 0,5% ziemlich nahe, es kann also als Ergebniss unserer Untersuchungen der normale Zuckergehalt der Leber mit 0,45—0,55% angenommen werden. Dieses Resultat muss ich als Grundlage annehmen für den Vergleich mit dem Zuckerbefunde bei den mit Pepton gefütterten Thieren, erstens weil diese Ziffer das Resultat einer Methode ist, nach welcher der Zucker der Leber wirklich ganz erschöpft wird, also dem wirklichen normalen Zuckergehalt mehr entspricht, als es die von den andern Untersuchern gefundenen Zahlen thun, und zweitens, weil ich dieselbe Methode für die Feststellung des normalen Zuckergehaltes wie für den der peptonisirten Thiere anwendete, die Ziffern also auf gleicher Grundlage entstanden und daher für die Vergleichung vollkommen berechtigt sind.

Bei den 10 mit Pepton gefütterten Hunden wurde nur zweimal jene Zuckerziffer gefunden, welche dem normalen Zuckergehalt entspricht und zwar bei dem Hunde III, welcher 4 Tage gefastet hatte, und welcher wahrscheinlich nicht normal verdaute, da trotz des langen Fastens der Magen noch mit Speiseresten gefüllt war, und bei dem Hunde VIII, der ein Gewicht von über 27 Kgrm. und ein Lebergewicht von über 700 Grm. hatte, bei welchem also die etwaige Zuckerzunahme durch Peptonzufuhr sich wegen des grossen Gewichtes der Leber, sie war fast dreimal so gross, wie bei den anderen Thieren, kaum bemerkbar machte, bei

1) Seegen und Kratschmer, Ueber Zuckerbildung in der Leber, I und II. Pflüger's Archiv. Bd. XXII u. XXIV.

allen anderen 8 Versuchsthieren ist der Zuckergehalt wesentlich grösser als in der normalen Leber, er ist bei 2 Thieren 0,7 und 0,87, bei einem fast 1%, bei 5 andern Thieren übersteigt er 1% und ist dreimal nahezu 1,5% gross, d. h. mit anderen Worten, der Zuckergehalt der mit Pepton gefütterten Thiere wächst um 50 bis um 150% des normalen Zuckergehaltes.

B. Injectionsversuche.

Um den Einfluss der Leber auf Pepton zu studiren, schien es mir angezeigt, Injectionen von Peptonlösung direct in die Pfortader zu machen¹⁾ und zu sehen, wie sich nach solchen Injectionen die Zuckerbildung in der Leber gestaltet. Die zu diesen Versuchen benutzten Thiere, Hunde von 4—7 Kgrm. Gewicht, werden narcotisirt, in einem Versuch durch subcutane Opiuminjection, in den anderen Versuchen durch Chloroform. Es wurde nach dem Eintritt der Narcose rasch ein Schnitt in die Linea alba gemacht, eine grosse, dem Pfortaderstamme nahe liegende Mesenterialvene aufgesucht und durch dieselbe die Injection der Peptonlösung gemacht. Nach 30—40 Minuten wurde ein Stück der Leber abgeschnitten, rasch gewogen, in siedendes Wasser geworfen und in früher beschriebener Weise behandelt.

Ich bemerke hier, dass alle Versuchsthierc in Folge der Injection in einen eigenthümlich soporösen Zustand verfielen, der schon von andern Beobachtern (Hofmeister, Schmidt-Mülheim) als Peptonnarcose bezeichnet wurde; dieser Zustand dauerte während der ganzen Zeit, welche die Thiere noch lebten, also 40 bis 60 Minuten. (Nach Ausschneiden der Leber tödteten wir dieselben.) In einem Falle wollte ich das Thier lebend erhalten, um den Harn zu untersuchen, die Operation wurde *lege artis* mit allen antiseptischen Beihülfen durch einen jungen Chirurgen Dr. Wagner, der uns auch sonst freundlichst assistirte, ausgeführt; es wurde die Leber intact gelassen, ein antiseptischer Verband angelegt und das Thier in einen für die Harnansammlung vorbereiteten Stall gebracht, aber das Thier erwachte nicht mehr aus dem Sopor und

1) Herr Prof. Stricker hatte die collegiale Güte, diese oft schwierigen und zeitraubenden Injectionen, wie die nöthigen Vorarbeiten zur Gewinnung des Leberblutes auszuführen, wofür ich ihm hier nochmals bestens danke.

war nach 5 Stunden todt. Die Section zeigte, dass es nicht an den Folgen der Operation gestorben sein konnte.

Ich lasse nun die Ergebnisse der Injectionsversuche folgen.

Versuch XI.

Einem 4 Kgrm. schweren Hund wurden in der Opiumnarcose 10 Kgrm. Pepton, welche in 50 cem Wasser gelöst waren, in die v. porta injicirt, nach 40 Minuten, während das Thier noch lebte, aber noch vollständig soporös war, wurde ein Stück Leber excidirt, gewogen und in siedendes Wasser eingetragen. (Der gewogene Leberrest betrug 147 Grm.)

Gewicht des Leberstückes	Zucker in %	Gesammtkohlehydrate	Anmerkung
43 Grm.	1,09	2,0	Spuren einer Biuretreaction

Versuch XII.

Dachshund, 12 Kgrm. schwer, durch Chloroform narcotisirt. 7,9 Grm. Pepton in 50 cem Wasser gelöst in eine Mesenterialvene injicirt. Nach 10 Minuten ein Leberstück excidirt und wie früher behandelt. Der Hund lebt noch eine Stunde, stirbt ohne aus dem Sopor zu erwachen.

Gewicht des Leberstückes	Zucker in %	Gesammtkohlehydrate	Glycogen
36 Grm.	0,95	4,0	0,7

Der Leberrest, 260 Grm., wurde nach Hofmeister behandelt; zuerst gekocht, verrieben, abermals in Wasser eingetragen, essigsaures Natron und Eisenchlorid zugesetzt und aufgeköcht. Das Filtrat ist wasserhell, giebt mit Essigsäure und Ferrocyankalium keine Trübung, die Prüfung mit Fehling'scher Lösung giebt eine eclatante Zuckerreaction. Die Hälfte des Filtrates auf eine kleine Menge eingedampft, mit Bleioxyd unter Zusatz von etwas Bleizucker aufgeköcht, filtrirt, mit SO₃ angesäuert und Phosphorwolframsäure hinzugesetzt, der Niederschlag mit Aetzbaryt verrieben, dem Filtrate einige Tropfen SO₃CuO zugesetzt, giebt eine schöne rosenrothe Biuretreaction.

Versuch XIII.

Hund 5 Kgrm. schwer, durch Chloroform narcotisiert, 9,8 Grm. Pepton in 50 ccm Wasser gelöst in die Pfortader injiziert, nach 40 Minuten 50 ccm Blut aus der Lebervene entnommen und ein Stück Leber excidiert.

Gewicht des Leberstückes	Zucker in ‰	Gesamtkohlenhydrate	Anmerkung
42 Grm.	0,9	8,4	Keine Biuretreaction

Leberrest 216 Grm. in früher angegebener Weise behandelt, der durch Phosphorwolframsäure erhaltene, durch Baryt zerlegte Niederschlag giebt eine sehr schwache Biuretreaction.

Versuch XIV.

Hund 6 Kgrm. schwer, es werden 7,7 Grm. Pepton in 50 ccm Wasser gelöst, in die Pfortader eingespritzt, nach 40 Minuten wurde Blut aus der Pfortader wie aus der Lebervene entnommen. Die Operation hatte sehr lange gedauert, es war eine Stunde seit der Einspritzung verstrichen, als das Leberstück excidiert wurde.

Gewicht des Leberstückes	Zucker in ‰	Gesamtkohlenhydrate	Glycogen
38,5 Grm.	0,52	2,3	1,2

Der Leberrest wog 232 Grm.

Versuch XV.

Hund 7 Kgrm. schwer, 11,3 Grm. Pepton in 50 ccm Wasser gelöst injiziert, nach 30 Minuten wurde Lebervenenblut entnommen und ein Leberstück ausgeschnitten.

Gewicht des Leberstückes	Zucker in ‰	Gesamtkohlenhydrate	Glycogen
45,5 Grm.	1,27	4,06	2,27

Der Leberrest 194 Grm.

In nachstehender kleiner Tabelle fassen wir abermals die Resultate unserer Untersuchung in Bezug auf den nach den Injectionen in die Pfortader gefundenen Zuckergehalt der Leber zusammen.

Versuchs- nummer	Zuckergehalt der Leber
XI	1,09
XII	0,95
XIII	0,90
XIV	0,52
XV	1,27

Bei einem Versuchsthier (XIV) war der Zuckergehalt von dem Normalgehalte der Leber an Zucker wenig verschieden gefunden. In diesem einzigen Versuche wurde die Leber erst eine Stunde nach der Injection untersucht, während bei den andern Versuchsthieren die Leber 30—40 Minuten nach der Injection excidirt und in heisses Wasser geworfen wurde. Ob der Peptoneinfluss, resp. die Zuckerbildung aus dem Pepton nach einer Stunde abgeschlossen war? Darüber könnten nur zahlreiche Versuche Aufschluss geben. Bei allen andern Versuchsthieren war der Leberzucker zweimal und bei Versuch XV nahezu dreimal so gross als der Normalzuckergehalt.

Eine einfache Ueberlegung sagte mir, dass mit der Vermehrung des Leberzuckers als Ausdruck des gesteigerten Zuckerbildungsprocesses auch das aus der Leber kommende Blut zuckerreicher sein müsste. Ich stellte mir nun die Aufgabe zu untersuchen, ob diese theoretische Erwägung auch wirklich von der Erfahrung bestätigt wird. Die Untersuchung des Lebervenenblutes erstreckt sich leider nur auf eine kleine Zahl meiner Versuchsthier, weil ich erst im Laufe der Arbeit und als ich die Zuckerzunahme in der Leber zweifellos festgestellt hatte, daran dachte, das Blut zu untersuchen. Das Lebervenenblut verschaffte ich mir in folgender Weise: Das mit Pepton gefütterte Thier wurde narcotisirt, der Bauch weit geöffnet und ein Ligaturfaden um die v. cava ascendens hoch über der Einmündung der Nierenvene geschlungen. Bei den Thieren, welchen Pepton injicirt worden, war der Bauch schon geöffnet, und es wurde etwa 30 Minuten nach der Injection der Ligaturfaden um die v. cava ascendens geschlungen. Nun wurde

die Tracheotomie gemacht, der Thorax geöffnet, künstliche Respiration eingeleitet und in die v. cava asc. oberhalb des Zwerchfelles eine Canüle mit der Richtung gegen das Zwerchfell eingebunden; jetzt wurde die v. cava unterhalb der Leber definitiv abgebunden und das Blut in gewünschter Quantität aus der Canüle abgelassen. Bei der nachträglichen Section des Thieres überzeugten wir uns, dass die Unterbindung in allen Versuchen oberhalb der Einmündung der Nierenvene stattgefunden, nur eine kleine Lumbalvene mündete noch oberhalb der Ligatur, bei dem letzten Versuche wurde auch dieses Blut abgeschlossen durch ein noch höheres Anlegen der Ligatur. In einzelnen Versuchen wurde auch Pfortaderblut entnommen und zwar durch eine Canüle, welche in eine dicke Mesenterialvene nahe an der Einmündung in den Hauptstamm der Pfortader eingebunden wurde; es gelang nicht immer genügend viel Blut aus der Pfortader zu bekommen, es strömten etwa 2—3 ccm und dann hörte der schwache Strom ganz auf. Es mag dieser Nichterfolg durch verschiedene Ursachen veranlasst sein, durch Verstopfung der engen Canüle, durch Abschwächung der Circulation in Folge des gleichzeitigen Abströmens des Blutes aus den Lebervenen, und endlich, weil der während der ziemlich langen Operation blossgelegte Darm der kleinen Thiere abgekühlt und dadurch blutleer geworden war. Gewiss könnte dies durch allerlei Vorsichtsmassregeln (Auflegen von warmen Tüchern etc.) verhütet werden. Aber da es meine Hauptaufgabe war, das Lebervenenblut zu untersuchen, stand ich später von der Gewinnung des Pfortaderblutes ganz ab.

Da es für mich von Interesse war, bei der Blutuntersuchung mir auch die Frage zu beantworten, ob das Blut Pepton enthalte, musste ich jene Methode wählen, durch welche alle Eiweisskörper des Blutes gefällt und mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Dazu eignet sich am besten die von Schmidt-Mülheim für Peptonbestimmung angegebene Methode. Ich machte die Erfahrung, dass diese Methode sich auch viel besser eigne für die Vorbereitung zur Zuckerbestimmung, als die gewöhnlich angewandte, die Albuminate mittelst Glaubersalz zu fällen. Diese ist zwar rascher ausgeführt, aber das Glaubersalz geht in's Filtrat und stört die Titrirung, wenn diese nicht mit warmer Lösung ausgeführt wird.

Das dem Thiere entnommene Blut wurde genau gewogen, in einer Porzellanschale mit dem 6—8fachen Volum. Wasser verdünnt, einige Tropfen Essigsäure hinzugesetzt und erhitzt, bis ein guter

Theil der Eiweisskörper sich flockig ausschied, jetzt wurde essig-saures Natron und Eisenchlorid zugefügt und wenn die Flüssigkeit stark sauer war, soviel kohlensaures Natron zugegeben, bis eben nur eine sehr schwach saure Reaction nachzuweisen war, die Flüssigkeit wurde aufgekocht, abgekühlt und von dem Gerinnsel vorsichtig abgegossen, das oft aus Klumpen bestehende Residuum wurde in der Reibschale fein zerrieben, mit Wasser diluirt, in die Schale zurückgebracht und die abgeessene Flüssigkeit hinzugefügt. Es wurde abermals vorsichtig etwas Eisenchlorid zugefügt, aufgekocht und durch einen leinenen ungestärkten Spitzbeutel filtrirt, das Filtrat war fast immer schon wasserhell. Die im Spitzbeutel zurückgebliebenen Gerinnungen wurden wiederholt ausgewaschen, zuletzt abgepresst. Die Waschwässer wurden mit dem Filtrate vereinigt, diesem jetzt abermals wenige Tropfen Eisenchlorid hinzugefügt, wodurch die durch die Abpressung mitgegangenen Albuminate in röthlichen Flocken ausgeschieden werden. Es wurde nun durch ein Papierfilter filtrirt, das Filter ausgewaschen und das gesammte Filtrat eingeengt. Ich engte es gewöhnlich auf 100 ccm ein, diese waren noch vollkommen wasserklar, hatten nur selten einen leisen Stich in's Gelbliche, wenn zuviel Eisenchlorid zugefügt war. Die Lösung war vollständig frei von Eiweisskörpern, da Essigsäure und Ferrocyankalium auch bei längerem Stehen nicht die leiseste Trübung hervorbrachten. Diese Lösung wurde zur Zuckerbestimmung mittelst Titrirung verwendet, und die Reaction war so schön, als ob man es mit einer wässerigen Zuckerlösung zu thun hätte; das Kupferoxydul setzte sich schön ab, die blaue Farbe verschwand allmählich, die Flüssigkeit wurde wasserklar, bei Anwesenheit von Pepton trat am Schlusse der Operation die charakteristische röthliche Biuretfärbung auf. Ich habe diese Färbung abgewartet, es wurde dadurch die Grenze der Reaction überschritten und der Zuckergehalt fiel wahrscheinlich geringer aus, als er in Wahrheit geringer ist; ich wollte aber lieber nach dieser Richtung fehlen, als mir den Einwand machen müssen, dass ein Bruchtheil des Kupfers für das Pepton in Anspruch genommen war, und derselbe als durch Zucker reducirt irrthümlich in Rechnung gebracht wurde.

Ich habe mich übrigens durch einen directen Versuch zu überzeugen gesucht, in welchen Grenzen der Fehler in der Bestimmung schwanken könne. Ich machte mir eine Zuckerlösung von circa 1,5 Grm. trockenen Traubenzucker in 100 ccm Wasser. Von der

ursprünglichen Zuckerlösung wurden 10 cem auf 100 verdünnt. Zur Reduction von 5 cem Kupferlösung verbrauchte ich 32,2 der verdünnten Lösung, der Zuckergehalt der Lösung war also $= 0,15\%$. Von der mit Pepton versetzten Lösung wurden gleichfalls 10 cem auf 100 verdünnt. Zur Reduction von 5 cem und bis zum völligen Verschwinden der blauen Farbe hatte ich gleichfalls 33 cem gebraucht; ich setzte die Reaction fort, bis eine deutliche, röthlich violette Biuretreaction vorhanden war. Bis zum Eintritt dieser Reaction waren verbraucht 34,3 cem $= 0,146\%$. Die Biuretreaction war in ihrer Intensität ganz identisch jener, die ich wiederholt bei der Zuckerbestimmung des Blutes erhielt. Der Irrthum in der Zuckerbestimmung kann also $0,003-0,004\%$ betragen.

Versuch XVI.

Dem Versuchsthiere XIII, welchem 9,5 Grm. Pepton injicirt waren, wurden 50 cem Lebervenenblut entzogen, dieselben in oben beschriebener Weise verarbeitet, das wasserhelle Filtrat auf 100 cem eingeeengt, für 1 cem Kupferlösung verbraucht, 5 cem der Flüssigkeit in einer 2. Probe für 2 cem Kupferlösung verbraucht 10 cem der Flüssigkeit, der Zuckergehalt des Blutes ist $0,4\%$, deutliche, aber schwache Biuretreaction.

Versuch XVII.

Dem Versuchsthiere XIV, welchem 7,7 Grm. Pepton injicirt waren, wurden 46 cem Blut aus der Lebervene entzogen. Das Blut wie früher verarbeitet, auf 100 cem gebracht, für 2 cem Kupferlösung verbraucht 72 cem des Filtrates. Der Zuckergehalt des Blutes ist $= 0,19\%$, leise Spur einer Biuretreaction.

Versuch XVIII.

Dem 7 Kgrm. schweren Hunde von Versuch XV, welchem 11,3 Grm. Pepton eingespritzt waren, wurden 52,7 cem Blut aus der Lebervene entzogen, nach Vorschrift behandelt, das Filtrat auf 100 cem gebracht,

für 2 cem Cu-lösung verbraucht 12 cem des Filtrates,

„ 5 „ „ „ 31 „ „ „

der Zuckergehalt des Blutes beträgt $0,30\%$, sehr schöne Biuretreaction.

Versuch XIX.

Dem 17,5 Kgrm. schweren, mit Pepton gefütterten Hunde (Versuch VIII) wurden 94,7 cem Lebervenenblut und 98,3 cem Pfortaderblut entzogen. Beide nach der beschriebenen Methode verarbeitet und jedes der Filtrate auf 100 cem eingengt. Pfortaderblut: für 2 cem Cu-lösung verbraucht 23 cem des Filtrates, die Analyse wurde dreimal gemacht, ergab stets dasselbe Resultat, schönste Endreaction, keine Biuretfärbung, Zuckergehalt des Pfortaderblutes 0,088%.

Lebervenenblut: Für 2 cem Kupferlösung verbraucht 12,5 cem. Zuckergehalt des Lebervenenblutes 0,16%, sehr schwache, aber deutliche Biuretreaction. Das mit Essigsäure und Ferrocyankalium behandelte Filtrat zeigt nach kürzerem Stehen eine leise Trübung.

Versuch XX.

Dem 3,5 Kgrm. schweren, mit 21 Grm. Pepton gefütterten Hunde (Versuch IX) wurden 41,8 cem Blut aus der Lebervene entzogen, wie früher behandelt, auf 100 cem gebracht. (Aus der v. portae waren nur wenige Tropfen Blut zu erhalten.) Für 2 cem Kupferlösung verbraucht 11 cem des Filtrates, schöne Biuretreaction. Der Zuckergehalt des Lebervenenblutes = 0,43%.

Versuch XXI.

Dem 7 Kgrm. schweren, mit Pepton gefütterten Hunde (Versuch X) wurden 43,8 cem Lebervenenblut entzogen. Dieses wie früher behandelt, Filtrat auf 100 eingengt, für 4 cem Kupferlösung verbraucht 18 cem des Filtrats. Der Zuckergehalt beträgt 0,25%.

Die meisten Forscher auf diesem Gebiete geben den Gehalt des Lebervenenblutes auf circa 0,1%. Bernard fand im Lebervenenblut 0,13%. In neuerer Zeit haben von Mering und Bleile, die das Blutserum untersuchten, höhere Werthe gefunden, dagegen haben wieder andere Untersucher, wie Abeles, Bock und Hofmann, Pavy, viel kleinere Ziffern gefunden. Es schien mir am zweckmässigsten für eine Beurtheilung der Zuckerwerthe, die ich bei Peptonfütterung und bei Peptoninjection gefunden habe, eigene Untersuchungen über den normalen Zuckergehalt des Lebervenen-

blutes zu Grunde zu legen, weil diese Untersuchungen unter gleichen Bedingungen und nach denselben Methoden angestellt den einzig richtigen Maassstab für die Beurtheilung bieten könnten. v. Mering empfiehlt bei quantitativer Zuckerbestimmung im Blut Anaesthetica zu vermeiden, da diese, Chloroform wie Morphinum, Glycosurie hervorrufen. Ich habe darüber keine eigene Erfahrung, konnte aber dieser Anforderung nicht entsprechen, weil die Thiere, schon um die Peptoninjection in die v. porta zu ermöglichen, narcotisirt werden mussten. Es sind, um die durch das Narcotisiren etwa entstandenen Fehler auszugleichen, auch die Normalversuche in der Narcose ausgeführt und zwar wurde in einem Falle Chloroform und im andern Opium angewendet, weil beide Methoden der Anaesthesirung auch bei den peptonisirten Thieren in Anwendung gekommen waren.

Versuch XXII.

Einem 6 Kgr. schweren Thiere wurde eine Opiumeinspritzung gemacht und demselben 40,3 Ccm. Blut aus der Lebervene entzogen. Dasselbe wurde ganz in gewohnter Weise behandelt und das Filtrat auf 100 ccm eingeeengt.

Für 2 ccm Cu-lösung wurden verbraucht 28 ccm.

"	4	"	"	"	"	57	"
---	---	---	---	---	---	----	---

Der Zuckergehalt des Lebervenenblutes beträgt 0,17%.

Versuch XXIII.

Einem Hunde von 12 Kgrm., der chloroformirt war, wurden 43,6 ccm Lebervenenblut entzogen. Das Thier wurde durch mehr als 40 Minuten chloroformirt, die Operation dauerte nämlich sehr lange, weil wir auch die Absicht hatten, Pfortaderblut zu gewinnen, und allerlei Unfälle mit den sehr engen Venen, in welche die Canüle eingebunden worden, die Operation verzögerten. Das Lebervenenblut wurde wie früher behandelt auf 100 ccm gebracht. Zur Reduction von 2 ccm Cu-Lösung wurden verbraucht 28 ccm = 0,163.

Zur Reduction von 4 ccm wurden verbraucht 58 ccm = 0,158.

Der Zuckergehalt des Lebervenenblutes ist 0,16%.

Nachstehende Tabelle enthält die Ziffern der gefundenen Leberzuckerwerthe in Zusammenhang mit den bei denselben Thieren gefundenen Ziffern des Leberzuckergehaltes.

Versuchs- nummer	Art des Versuches	Leberzucker in ‰	Blutzucker in ‰
XVI	Peptoninjection	0,90	0,40
XVII	"	0,52	0,19
XVIII	"	1,27	0,30
XIX	Peptonfütterung	0,47	0,16
XX	"	1,29	0,43
XXI	"	0,91	0,25
XXII	normal	—	0,17
XXIII	"	—	0,16

Der normale Zuckergehalt der Lebervenen beträgt nach meinen Untersuchungen 0,16—0,17 ‰. Bei der Peptonfütterung (Vers. VIII), die entweder wegen der Grösse des Thieres 27,5 Kgrm. oder aus einem andern unbekannten Grunde keine Steigerung des Leberzuckers hervorbrachte, ist auch der Zuckergehalt des Lebervenenblutes = 0,16 ‰. Ebenso ist bei der Peptoninjection (XIV), bei welcher wahrscheinlich, weil die Untersuchung zu spät vorgenommen wurde, ein nur sehr geringes Plus an Leberzucker vorhanden ist, auch die Zunahme des Blutzuckers eine minimale. Bei allen anderen Versuchsthieren ist die Zunahme des Zuckergehaltes des Lebervenenblutes eine sehr beträchtliche, sie geht nicht immer ganz gleichen Schritt mit der Zunahme des Leberzuckers; dies mag durch allerlei Umstände, vor allem durch Lebergrösse und Blutmenge bedingt sein, auf diese intimeren Beziehungen vermag man erst einzugehen, wenn sehr viele Versuche vorliegen. Aus unseren Beobachtungen geht nur die wichtige Thatsache hervor, dass in allen Fällen, wo durch den Einfluss des Peptons der Leberzucker vermehrt ist, auch der Zuckergehalt des Lebervenenblutes ein beträchtlich grösserer ist. Der Zuckergehalt steigt in einzelnen Fällen bis auf 0,4 ‰ und darüber, ist also um 100—150 ‰ grösser als in der normalen Leber, und beweist aufs eclatanteste, dass die Zuckerbildung in der Leber durch die Einwirkung des Peptons beträchtlich gesteigert ist.

Ueber die Einwirkung kann nach den Ergebnissen der Peptonfütterung und Peptoninjection kein Zweifel bestehen, aber ein Zweifel konnte noch darüber bestehen, ob diese Zuckerbildung auf Kosten des Peptons stattfindet oder ob sie nur durch das Pepton hervorgerufen sei. Die Peptoninjectionen bewirken, wie bereits erwähnt, eine, zuweilen tödtlich verlaufende, Narcose, sie wirken wie ein Gift, sie afficiren vor allem das Gehirn. Er wäre

also denkbar, dass durch diese Gehirnaffectio die Leber in jenen Zustand versetzt wird, in welchem sie sich beim normalen Thier einige Stunden nach dem Tode befindet, dass die Glycogenumsetzung gesteigert und dadurch die Zuckervermehrung veranlasst ist. Wohl widersprach es dieser Annahme, dass auch bei Peptonfütterung die Zuckervermehrung so beträchtlich ist, bei dieser Fütterung war nicht die Somnolenz zu beobachten und die Thiere sprangen lustig herum, aber es war auch da mit positiver Gewissheit nicht auszuschliessen, dass die grosse Peptonzufuhr das Gehirn afficirt und rückwirkend auf die Leber gewirkt haben könnte. Diese hypothetische Anschauung fand zwar ihre Widerlegung darin, dass gerade bei dem Kaninchen, welches in Folge der Peptonzufuhr plötzlich starb, auch die unmittelbar nach dem Tode excidirte Leber den normalen Zuckergehalt zeigte; es schien mir aber doch entsprechend, diese Hypothese der Zuckerbildung durch das Ergebniss zu prüfen und wie vorauszusetzen war, als nichtig darzustellen.

Ich habe in einer früheren Arbeit Versuche mitgetheilt über die Einwirkung der frischen dem Thiere excidirten Leber auf Pepton. Ich hatte bei diesen Versuchen eine mässige Zuckerzunahme in der Leber constatirt, und dieses positive Resultat hatte mich eben zur Fortsetzung dieser Arbeiten veranlasst. Die Resultate jener erwähnten Versuche bewegten sich in sehr engen Grenzen, wahrscheinlich aus dem Grunde, weil das Zellenleben der excidirten Leber nicht lange genug währte und nicht kräftig genug war, um bemerkenswerthe Wirkungen üben zu können. Es handelte sich darum, in einer neuen Serie von Versuchen die Lebensenergie der Leberzellen zu erhalten. Dieses war in doppelter Weise möglich, entweder indem man Blut durch die Leber leitete, oder indem man Blut auf die Leber einwirken liess, welchem Sauerstoff zugeführt wurde. Den ersten Weg konnte ich nicht einschlagen, denn ich zweifelte, dass es gelingen würde, Blut durch eine Leber zu leiten, von welcher ein Stück abgeschnitten war, und ein solches Stück war nöthig, da es sich um Parallelbestimmungen handelte. Ich wählte also den andern Weg.

C. Versuche durch Zusammenbringen von Leber, Pepton und Blut.

Von der Leber eines frisch getödteten Thieres — es waren meist dieselben Thiere, welche mit Pepton gefüttert waren — wurden zwei Stücke abgetrennt, gewogen und mit der Scheere

sehr klein geschnitten. Die fein zertheilte Masse des einen Stücks wurde in einen Kolben gegeben, mit einer Peptonlösung übergossen und 50 Grm. Blut desselben Thieres hinzugefügt. Der Kolben wurde durch einen Pfropf geschlossen, in welchem 2 rechtsenklig gebogene Röhren steckten, die eine mündete am Boden des Kolbens, war an ihrer äusseren Mündung weit, um ein Stück Baumwolle aufzunehmen, durch welche die Luft streichen sollte, die 2. Röhre mündete unter dem Pfropfen. Der geschlossene Kolben wurde auf die Platte eines Luftbades gestellt, unter welchem eine kleine Flamme brannte, so dass die Platte zwischen 30—35° C. warm war, und das kürzere engere Rohr mit einem Aspirator in Verbindung gesetzt. Das zweite fein zertheilte Stück wurde in die Schale gebracht, mit Wasser übergossen, gleichfalls auf die warme Platte gestellt. Ich liess nun durch 3—4 Stunden die Luft durch die Kolben strömen (die Mächtigkeit des Stromes konnte durch die Stellung des Hahnes am Ausflussrohr des Respirators geregelt werden), so dass das Blut die ganze Zeit über sauerstoffreich, hellroth blieb. Nach 3—4 Stunden wurden beide Leberstücke zu gleicher Zeit in Angriff genommen und in oft beschriebener Weise so verarbeitet, dass ihr gesammter Zuckergehalt extrahirt, und dieser dann in bekannter Weise bestimmt wurde. Für die Zuckerbestimmung wurde das Decoet mit absolutem Alkohol gefällt und mit absolutem Alkohol gewaschen, um das Pepton möglichst zu entfernen. Es gelang dies nicht immer, es trat oft zum Schlusse der Titirung deutliche Blutreaction auf.

Die zur Bestimmung der Gesamtkohlehydrate in der zugschmolzenen Röhre eingeschlossene, mit Säure behandelte Flüssigkeit war stets dunkel, doch konnte bei starker Verdünnung die Zuckerbestimmung sehr gut vorgenommen werden. Nur geschah es zuweilen, dass die Fehling'sche Lösung sich allmählig vollständig entfärbte, ohne dass die Spur einer Cu-oxydulausscheidung auftrat. Es war, wie bei Bernard's oder Pavy's Zuckerbestimmungsmethode, wenn der Cu-lösung viel Alkali zugesetzt war.

Ich lasse nun nachstehend diese Versuchsserie folgen:

Versuch XXIV.

Einem mit Pepton gefütterten Thiere wurden 2 Stücke Leber excidirt, dem einen 8 Grm. Pepton in 50 cem Wasser gelöst und 100 cem geschlagenes colirtes Blut zugesetzt und der Kolben durch

8 Stunden mit dem Aspirator in Verbindung gelassen. Nach dieser Zeit wurden beide Stücke untersucht.

Gewicht der Leberstücke	Art der Behandlung	Leberzucker in %	Gesammtkohlehydrate
31 Grm.	ohne Pepton	2,5	3,38
30 „	mit Pepton	3,57	4,80

Versuch XXV.

Einem mit Pepton gefütterten Hunde wurden 2 Stück Leber excidirt, dem einen 7 Grm. Pepton in 50 cem Wasser gelöst und 100 cem Blut hinzugefügt, durch 3½ Stunden mit dem Aspirator in Verbindung gelassen. Nach dieser Zeit beide Stücke verarbeitet.

Gewicht der Leberstücke	Art der Behandlung	Leberzucker in %	Gesammtkohlehydrate
40 Grm.	ohne Pepton	2,29	3,5
40 „	mit Pepton	3,90	5,0

Versuch XXVI.

Mit Pepton gefütterter Hund; 2 Stücke Leber 20 Minuten nach der Tödtung abgeschnitten, dem einen 3,3 Grm. in 50 cem Wasser gelöstes Pepton und 50 cem Blut zugefügt, durch 50 Minuten mit dem Aspirator in Verbindung, dann beide Stücke verarbeitet.

Gewicht der Leberstücke	Art der Behandlung	Leberzucker in %	Gesamtkohlehydrate in %	Glycogen in %
40 Grm.	ohne Pepton	2,1	5,2	2,05
40 „	mit Pepton	2,5	7,1	2,08

Ich möchte aus meinem Protokolle hinzufügen, dass ich jede Bestimmung dreimal ausführte, für die Leberzuckerbestimmung z. B. bei dem mit Pepton versetzten Stücke verbrauchte ich für 2 cem Kupferlösung einmal 4,3 cem des alkoholischen Extracts, sehr schöne Biuretreaction, das 2. Mal 4,1 cem klar, wasserhell, bei weiterer Zuthat Biuretreaction, für 5 cem Kupferlösung 10 cem, bei 11 cem sehr starke Biuretreaction, ich nahm 4,2 cem als Mittel zur Grundlage für die Berechnung.

Die 10 cem, welche in der Röhre eingeschlossen waren, wur-

den auf 50 cem verdünnt, filtrirt, Filtrat sehr braun klar, für 5 cem Cu-lösung verbraucht 7,2 der Lösung, schön, klar, eine mässige Kupferoxydulausscheidung, bei Wiederholung der Probe verbraucht 7,1, Ausscheidung von Kupferoxydul in mässiger Menge, keine Biuretreaction.

Zur Fällung von Glycogen wurde nur absoluter Alkohol verwendet.

Versuch XXVII.

Einem mit Pepton gefütterten Hund wurden 15 Minuten nach der Tödtung 2 Stücke Leber abgeschnitten, dem einen 5 Grm. Pepton in 50 cem Wasser gelöst und 50 cem Blut zugesetzt und durch 5 Stunden Luft durchgeleitet.

Gewicht der Leberstücke	Art der Behandlung	Leberzucker in %	Gesammtkohlehydrate in %	Glycogen in %
40 Grm.	ohne Pepton	3,04	6,9	2,12
40 „	mit Pepton	3,87	8,4	2,02

Es war nun noch denkbar, dass das durchströmende Blut als solches die Leberthätigkeit steigern, und die Vermehrung der Zuckerbildung veranlasse. Der nächste Versuch sollte über diesen Zweifel Aufschluss geben.

Versuch XXVIII.

Ein kleiner, nicht mit Pepton gefütterter Hund wurde getödtet, die Leber (140 Grm. schwer) herausgenommen und dann gleiche Stücke zu je 40 Grm. abgeschnitten, das Stück I wurde einfach mit Wasser behandelt, auf das Stück II 50 cem Blut gegossen, auf das Stück III 5,45 Grm. Pepton in Wasser gelöst und 50 cem Blut gegossen, die Kolben, welche die Stücke II und III enthalten, mit Aspiratoren in Verbindung gesetzt und während 3 Stunden Luft durchgeleitet. Die Ergebnisse waren folgende:

Gewicht der Leberstücke	Art der Behandlung	Leberzucker in %	Gesamtkohlehydrate in %
I	ohne Pepton	2,94	5,0
II	mit Blut	2,94	5,0
III	mit Blut und Pepton	3,90	6,6

Es war also erwiesen, dass das Blut als solches nicht im Stande ist, eine Zuckervermehrung zu bewirken.

Schmidt-Mülheim hat Versuche angestellt über die Einwirkung von lebenswarmem Blut auf Pepton.

„Die zahlreichen und vielfach modificirten Versuche führten ausnahmslos zu dem Ergebnisse, dass eine Veränderung des Peptons unter diesen Umständen nicht stattfindet.“

Diese Versuche beweisen, dass die Zuckervermehrung nicht auf Rechnung der Einwirkung des Blutes auf Pepton gesetzt werden kann.

In der nachstehenden Tabelle wollen wir die Ziffern des Zuckergehaltes der mit Pepton und der ohne Pepton behandelten Leber übersichtlich zusammenstellen:

Versuchs- nummer	Ohne Pepton		Mit Pepton	
	Leberzucker	Gesammt- zucker	Leberzucker	Gesammt- zucker
XXIV	2,5	5,3	3,6	4,8
XXV	2,3	3,5	3,9	5,0
XXVI	2,1	5,2	2,5	7,1
XXVII	3,0	6,9	3,8	8,4
XXVIII	2,0	5,0	3,9	6,6

Die Zuckervermehrung in den mit Pepton gemengten Leberstücken ist eine beträchtliche. Die geringste Vermehrung (Versuch XXVI) beträgt 20%, in den anderen Versuchen wächst der Zuckergehalt um 30—50%, und beträgt im Versuch XXV nahezu 70%. Hier ist an eine andere Quelle des Zuckers nicht zu denken und es ist wohl nicht daran zu zweifeln, dass das Zuckerplus aus dem Pepton entstanden ist.

Meine Versuche haben noch zu manchen interessanten Beobachtungen Veranlassung gegeben. Während bei allen zum Behufe der Studien „über Zuckerbildung in der Leber“ von mir und Kratschmer an Hunden angestellten Untersuchungen, die Zuckerwerthe, welche aus der Ueberführung der Gesamtkohlehydrate mittelst Säure gewonnen wurden, fast immer gleich waren dem gefundenen Leberzucker plus dem als Zucker berechneten Glycogen, war bei den mit Pepton angestellten Versuchen eine beträchtliche Differenz zwischen diesen Werthen, Glycogen + Leberzucker gaben eine kleinere Ziffer als der Zuckergrösse entsprach, welche als Resultat der Einwirkung der Säure auf das Zuckerdecoct gefunden

wurde. Es wäre wohl denkbar anzunehmen, dass durch diese Einwirkung ein zweiter, das Kupferoxyd reducirender Körper entstanden sei, aber es fehlt an jedem berechtigten Anhalte für die Existenz eines solchen Körpers, der weder aus dem Leberdecocte als solchem, aber auch nicht in einem mit Säure behandelten Peptondecoct eines anderen Organs nachgewiesen werden konnte. Es ist also näher liegend anzunehmen, dass das Peptonleberdecoct einen Körper enthält, der erst durch die Einwirkung von Säure unter starkem Drucke in Zucker übergeführt wird. Es ist vielleicht denkbar, dass aus dem Pepton nebst dem Zucker noch eine stickstoffhaltige Verbindung entsteht, aus welcher erst durch Einwirkung von Säure Zucker als Spaltungsproduct hervorgeht. Dass die Einwirkung der Leber auf Pepton eigenthümliche, stickstoffhaltige Körper hervorbringt, dafür giebt eine andere Beobachtung einen Anhaltspunkt. Wenn ich in dem aus Leber-Pepton-Blut erhaltenen Decocte die Glycogenbestimmung nach Brücke's Methode ausführte und dem angesäuerten Decocte die verdünnte Jodkaliumquecksilberlösung zusetzte, schieden sich zuerst, wie bei allen diesen Bestimmungen, die Eiweisskörper in dichten Flocken ab, dann entstand eine milchige Trübung, die auf weiteren Zusatz des Reagens immer dichter wurde, und es war die Zuthat beträchtlicher Mengen des Reagens nöthig, ehe diese Auscheidung aufhörte. Diese eigenthümliche, milchige Trübung setzte sich auch nach vielen Tagen nicht ab, sie ging mit durchs Filter und verschwand erst völlig durch Zuthat von starkem Alkohol (ich wendete stets absoluten Alkohol zur Fällung an). Der alkoholische gut gewaschene Niederschlag war in seinem Aussehen von Glycogen sehr verschieden, er hatte eine bräunliche Farbe, er zeigte, nachdem er getrocknet, mit Speichel durch 12 Stunden in Berührung gestanden oder mit OLII gekocht war, nur ein geringes Reductionsvermögen, und mittelst der Pelouze'schen Reaction konnte ein beträchtlicher Gehalt von N. nachgewiesen werden.

Ich erwähne alle diese Beobachtungen nur vorübergehend, und habe die Ziffer, welche ich durch Glycogenbestimmung und durch Bestimmung des Reductionsvermögens der der Röhre entnommenen Flüssigkeit erhalten habe, nur als Material für zukünftige Forschungen niedergelegt. Eingehende, mit grossen Mengen ausgeführte Untersuchungen müssen über die andern aus der Einwirkung der Leber auf Pepton entstehenden Umwandlungsproducte Aufschluss

geben. Jetzt soll nur der einfache der Controle leicht zugängliche Befund ins Auge gefasst werden, dass sowohl bei Peptonfütterungen, wie bei Peptoninjectionen und bei Einwirkung der durch arteriell gemachtes Blut lebendig erhaltenen Leber auf Pepton der Zuckergehalt der Leber sehr bedeutend gesteigert wird, dass also Pepton das Material ist, aus welchem die Leber Zucker zu bereiten im Stande ist.

Diese Thatsache, die sich wohl naturgemäss aus den angeführten Versuchen ergibt, ist nach drei Richtungen beachtenswerth.

1. Ist dadurch festgestellt, dass der thierische Organismus aus Eiweisskörpern Kohlehydrate zu bilden vermag.

Bis jetzt wurde dieser Bildungsvorgang nur geahnt und es wurden indirecte Beweise erbracht, dass z. B. die Fettbildung auf Kosten der Eiweisskörper stattfinden könne. Die Erfahrung, dass die Leber aus Pepton Zucker zu bilden vermag, ist wohl der erste directe Beweis, dass aus der Spaltung eines den Albuminaten nahe stehenden Körpers ein Kohlehydrat hervorgehen kann.

2. Wir erhalten dadurch genauere Kenntniss über eine wichtige Leberfunction, über ihr Vermögen, Zucker zu bilden. Die vitale Glycogenie als physiologische Leberfunction war durch die neuesten Versuche von Bernard und Dalton, angestellt an lebenden Thieren, und durch die von mir und Kratschmer angestellten Untersuchungen über jeden Zweifel gestellt. Die Zuckermengen, die wir bei viviseirten Thieren fanden, waren so gross und so constant, dass sie nicht, wie dies mit Rücksicht auf die Resultate früherer Versuche gemeint wurde, auf Rechnung des Blutes der Leber gesetzt werden konnten. Immerhin war der eine, wenn auch nicht berechnete Einwand geltend zu machen, dass selbst die wenigen Minuten, die vergehen mussten, bis die Leber excidirt, gewogen und in siedendes Wasser geschnitten wurde, genügt hatten, um die postmortale Zuckerbildung einzuleiten. Dieser Einwand verliert aber jeden Boden gegenüber dem in hohem Maasse gesteigerten Zuckergehalte der frisch excidirten Leber bei Peptonfütterungen und Peptoninjectionen. Die Frist, die verstreichen musste, bis die Leber in heisses Wasser eingetragen war, betrug gleichfalls nur wenige Minuten, und doch war der Zuckergehalt 2—3 mal grösser als in der Normalleber, dies kann doch nur das Resultat einer vermehrten Zuckerbildung während

des Lebens sein. Und noch eclatanter manifestirte sich diese gesteigerte Zuckerbildung durch den vermehrten Zuckergehalt des Lebervenenblutes; die postmortale Zuckerbildung in dem excidirten Leberstücke wäre doch ausser Stande, auf den Zuckergehalt des Blutes einen Einfluss zu nehmen.

Es gehen ferner die Resultate meiner Versuche einen nicht unwichtigen Anhaltspunkt über das Material, aus welchem die Leber den Zucker bildet. Während Bernard's grosse Entdeckung, dass die Leber im Leben Zucker bereite, immer mehr festgestellt wird, wird seine Annahme, dass dieser Zucker aus jenem in der Leber gefundenen Kohlehydrate, welches er Glycogen nennt, gebildet werde, immer zweifelhafter. Meine früheren nach dieser Richtung angestellten Versuche ergaben als Resultat, dass das Glycogen sich an der Bildung des unmittelbar nach dem Tode während des Fortbestandes des Zellenlebens entstandenen Zuckers nicht betheiligte, und auf dieser Grundlage wurde es mehr als wahrscheinlich, dass Zuckerbildung im Leben auf Kosten eines anderen Materials stattfindet. Die Resultate jener Untersuchungen wurden noch mit Befremden aufgenommen, weil sie den bis heute gelehrtten Anschauungen schnurstracks zuwider laufen, und doch schon die eine Thatsache, dass der normale Zuckergehalt der Leber von dem Bestande der Leber an Glycogen unabhängig ist, darauf hingedeutet haben, dass dieser Zuckergehalt nicht aus Glycogen stammt. Aus welchem Materiale könnte aber der Zucker stammen, wenn er nicht aus Glycogen entsteht? Es war doch viel plausibler, das Glycogen als Quelle anzunehmen, welches durch die einfachsten Operationen, durch Säuren, durch Fermente in Zucker übergeführt wird, als an Eiweisskörper zu denken, aus welchen die Darstellung von Zucker bis heute allen Bemühungen der Chemiker zum Trotz noch nicht gelungen ist. Durch meine Versuche ist es nun festgestellt, dass die Leber aus Pepton unzweifelhaft Zucker zu bilden im Stande ist. Pepton ist das normale Umwandlungsproduct der genossenen Eiweissstoffe, das Material für die Zuckerbildung ist also reichlich vorhanden, und es ist denkbar, wenn auch noch lange nicht bewiesen, dass das Pepton das Material für die Zuckerbildung in der Leber bilde.

3. Die Ergebnisse meiner Versuche sind auch geeignet, über die Aufgabe des Peptons für die Oekonomie des thierischen Organismus einigen Aufschluss zu geben. Die schönen Untersuchungen

von Schmidt-Mühlheim¹⁾ haben gelehrt, dass die Peptonisirung der Eiweisskörper innerhalb des Verdauungsapparates in einem grössern Umfange erfolgt, als man bisher vermuthet hatte. Nahezu zwei Drittheile der im Magen verdauten Eiweisskörper finden sich in Pepton umgewandelt. Es drängt sich also die Frage auf, was geschieht mit diesem Pepton? Mit der Lösung dieser Frage haben sich in neuester Zeit zwei Forscher, Schmidt-Mühlheim²⁾ und F. Hofmeister³⁾, in eingehendster Weise beschäftigt. Schmidt-Mühlheim hat durch zahlreiche Versuche constatirt, dass das Pepton nicht von den Lymphgefässen resorbirt wird, also direct ins Blut übertritt. Einspritzungen von Pepton in die Blutbahn lehrten anderseits, dass das Pepton wie ein Gift wirke, und Hofmeister fand, dass von kleinen Peptonmengen, welche direct ins Blut oder subcutan injicirt wurden, nahezu 80 pCt. durch den Harn ausgeschieden wurden. Bei Einspritzen von grossen Peptonmengen hat Schmidt-Mühlheim kein Pepton im Harn gefunden, aber dieser Widerspruch ist wohl darauf zurückzuführen, dass bei Injectionen von grossen Mengen der Blutdruck sehr herabgedrückt wird, und die Harnsecretion vollständig ins Stocken geräth. Auf Grundlage dieser Thatsachen ist es also zweifellos, dass das Verdauungspepton in irgend einer Weise rasch verändert werden muss, da es sonst statt den Ernährungszwecken zu dienen als Gift wirken und durch den Harn eliminirt würde. Es wurden über diese Veränderungen verschiedene Hypothesen aufgestellt. Schmidt-Mühlheim verlegt die Umwandlung des Peptons ins Blut und meint, dass sie dort sehr rasch von Statten gehe. Hofmeister nimmt an, dass die Bindung und Umwandlung des Peptons in der Darm-schleimhaut stattfindet. Plosz und Gyergyai³⁾ gelangten auf Grundlage ihrer Fütterungsversuche zu dem Schluss, „dass die Leber die Hauptstätte sei, wo die Veränderung des Peptons vor sich gehe.“ Und diese letztgenannte Anschauung ist durch die aus meinen Versuchen gewonnenen Thatsachen aufs eclatanteste

1) Schmidt-Mühlheim, Untersuchungen über die Verdauung der Eiweisskörper. Du Bois' Archiv f. Physiol. 1879.

2) Schmidt-Mühlheim, Beiträge zur Kenntniss des Peptons etc. Du Bois' Archiv. 1880.

3) F. Hofmeister, Ueber das Schicksal des Peptons im Blute. Hoppe-Seyler's Archiv. Bd. V.

4) Plosz und Gyergyai, Ueber Peptone und Ernährung mit denselben. Pflüger's Archiv. Bd. X.

bestätigt. Bei Peptonfütterung wird der Zuckergehalt der Leber beträchtlich vermehrt, in der Leber findet also die Umwandlung des Peptons für Ernährungszwecke statt und der gefundene Zucker ist eines dieser Umwandlungsproducte. Die Umwandlung des Peptons geht wahrscheinlich rasch von Statten, und darum kommt es vor, dass selbst bei Einspritzung von Pepton in die Pfortader die nach 40 Minuten der Untersuchung unterworfenen Leber oft nur minimale Peptonmengen enthält. Ich habe zweimal bei injicirten Hunden den Leberrest untersucht (Versuch XII und XIII). Ich habe keine quantitativen Peptonbestimmungen vorgenommen, da die Peptonfrage für mich erst in zweiter Linie stand, aber schon die qualitative Prüfung zeigte, dass in keiner der beiden Lebern grosse Peptonmengen vorhanden waren, im Versuch XIII gab der aus dem ganzen Leberrest von 216 Grm. gewonnene und durch Baryt zerlegte Niederschlag von Phosphorwolframsäure nur eine sehr schwache Biuretreaction. Andererseits machte ich wiederholt die Erfahrung, dass auch bei Peptonfütterung die Leber wie das Lebervenenblut kleine Mengen Pepton enthielten, da das mit Alkohol behandelte Leberdecoct, wie das mit essigsaurem Eisenoxyd behandelte und von Eiweisskörpern gänzlich befreite Blut deutliche Biuretreaction zeigte. Es ist immerhin denkbar, dass nicht das gesammte Pepton in der Leber umgewandelt wird. Darüber, wie überhaupt über das quantitative Verhältniss zwischen dem aus der Magenverdauung hervorgehenden, und dem in der Leber umgesetzten Pepton können erst spätere Versuche Aufschluss geben, und das Verhältniss wird sich überhaupt erst dann klar stellen lassen, wenn alle in der Leber gebildeten Umwandlungsproducte des Peptons bekannt sein werden. Jetzt müssen wir nur die Thatsache constatiren, dass die Leber unzweifelhaft eine der Hauptstätten für die Umwandlung des Peptons und dass der Leberzucker eines der Producte dieser Umwandlung ist.

VIII.

Zucker im Blute, seine Quelle und seine Bedeutung.

(Pflüger's Archiv für Physiologie, Bd. XXXIV. 1884.)

Durch früher mitgetheilte Versuche¹⁾ wurde als unzweifelhaft festgestellt, dass die Zuckerbildung in der Leber eine physiologische Function sei, dass sie von der Art der Ernährung unabhängig nur in ziemlich engen Grenzen schwanke. Bei Thieren verschiedener Gattung, bei Fleischfressern wie bei Pflanzentressern, bei Hunden, Katzen, Kaninchen und beim Kalbe fanden wir in der dem lebenden Thiere excidirten Leber, die rasch in siedendes Wasser eingetragen wurde, 0,5—0,6% Zucker. Ich habe in späteren Versuchen²⁾ nachgewiesen, dass die Leber im Stande sei, aus Pepton Zucker zu bilden. Nach Peptonfütterungen wie nach Injection von Peptonlösungen in die Pfortader, enthielt die bald darauf excidirte Leber eine Zuckermenge, die 2—3mal grösser war als in der Normalleber. Die Leber behält diese Fähigkeit, aus Pepton Zucker zu bilden, noch mehrere Stunden nach dem Tode. Leberstücke vom frisch getödteten Thiere, die mit Peptonlösung und arteriell erhaltenem Blute zusammengebracht wurden, wiesen einen weit grösseren Zuckergehalt nach als Leberstücke derselben Thiere, die in gleicher Weise ohne Peptonlösung behandelt wurden. Durch diese Versuche ist die Fähigkeit der Leber, Zucker zu bilden, experimentell bewiesen, es ist ferner durch das Experiment festgestellt, dass die Leber das Pepton (also einen Eiweisskörper) zu zerlegen und daraus ein Kohlehydrat abzuspalten vermag, und es wird durch diese Versuche im hohen Grade wahrscheinlich gemacht, dass das Pepton das Material

1) Seegen und Kratschmer, Ueber Zuckerbildung in der Leber. Dieses Archiv. Bd. XXII und XXIV.

2) Seegen, Pepton als Material für Zuckerbildung in der Leber. Dieses Archiv. Bd. XXV und XXVIII.

bildet, aus welchem die normal functionirende Leber den Zucker bereitet.

Seit Bernard zuerst die Zuckerbildung in der Leber als eine physiologische Function erkannt hat, wurden auch Untersuchungen über den Zuckergehalt des Blutes angestellt. Bernard fand eine Hauptstütze für seine Theorie über Zuckerbildung und -Zerstörung in seinen Beobachtungen über den Zuckergehalt des Blutes der verschiedenen Circulationsgebiete. Die Gegner Bernard's, Pavy und seine Anhänger, fanden gleichfalls in den Ergebnissen ihrer Untersuchungen über den Zuckergehalt des Blutes die gewichtigsten Argumente für ihre Negation der Zuckerbildung in der Leber als normale physiologische Function.

Von diesem Standpunkte aus ist es heute nicht mehr nöthig, die Verhältnisse des Zuckergehaltes im Blute zu studiren. Die Thatsache, dass die lebende Leber die Fähigkeit besitzt, Zucker zu bilden, und dass sie diese Function normal übt, ist jetzt genügend festgestellt und braucht nicht weiter auf Umwegen bewiesen zu werden. Aber es handelt sich nun darum, den Umfang dieser Function kennen zu lernen, zu ermitteln, ob diese Zuckerbildung nur ein so nebensächlicher, bedeutungsloser Vorgang sei, oder ob ihm eine höhere Bedeutung für den thierischen Haushalt zukommt. Dazu war es nöthig, die Abzugswege dieses Zuckers zu erforschen, und dieses war nur möglich durch genauere Studien über den Zucker im Blute. Es musste festgestellt werden, dass der in der Leber gebildete Zucker in's Blut gelangt, es musste ermittelt werden, wie viel Zucker in einer Zeiteinheit aus der Leber ausgeführt wird, und es musste so weit als möglich das Schicksal dieses in's Blut gelangten Zuckers weiter verfolgt werden. Die Aufgabe ist eine bedeutende, nicht mit einem Male zu bewältigende. Doch haben schon die bis jetzt ausgeführten Versuche Thatsachen zur Kenntniss gebracht, welche interessante Einblicke in die wichtigsten Stoffwechselvorgänge gestatten. Ich will nun nachstehend die von mir ausgeführten Versuche der Reihe nach mittheilen.

Alle meine Versuche wurden an Hunden ausgeführt und zwar an Hunden, die einige Tage vor dem Versuche ausschliesslich Fleisch als Nahrung erhalten hatten, oder denen 24—48 Stunden vor dem Versuche gar keine Nahrung gegeben war. Dadurch war der beirrende Einfluss, den eine Zuckereinfuhr mit der Nahrung haben konnte, ausgeschlossen, und der gefundene Zucker konnte

mit vollem Rechte als ein im Thierkörper selbst gebildeter Zucker angesprochen werden. Alle Versuche wurden an lebenden Thieren ausgeführt, ohne dass denselben vorher Anaesthetica gegeben wurden¹⁾.

Ich nahm für meine Versuche mässige Mengen Blut, zwischen 40—60 Cem., nur in einigen Versuchen wurde diese Menge überschritten.

Mit kleinen Mengen Blut — etwa 5—10 Cem. — zu arbeiten, wie es Bock und Hofmann gethan haben, halte ich für unthunlich, schon darum, von anderen Fehlerquellen abgesehen, weil die ganze Blutmenge für eine Zuckerbestimmung verwendet werden muss, eine Controluntersuchung also ausgeschlossen ist.

Das Arbeiten mit grossen Mengen bietet manche Vortheile, und der nicht unwichtigste ist der, dass man beim Titriren eine grössere Menge Cu-Lösung anwenden kann, und dass die noch in die Fehlergrenze fallenden Irrthümer nicht so vielfach multiplicirt werden; aber von der anderen Seite hat man den grösseren Nachtheil, die massenhaften Coagula, die man erhält, nur sehr unvollständig auswaschen zu können und dadurch grössere Verluste an dem Zuckerbestande zu haben.

Das Blut wurde nach der von Hofmeister und Schmidt-Mühlheim angegebenen Methode mittelst essigs. Eisen von seinen Eiweisskörpern befreit. Diese Methode, die von den genannten Forschern zur Peptonbestimmung empfohlen wurde, ist bis jetzt nie angewendet worden, wenn es sich um Zuckerbestimmung im Blute handelte. Man wendet gewöhnlich zwei Methoden an; entweder wird das Blut über Alkohol aufgefangen, oder es wird mit der gleichen Gewichtsmenge Glaubersalz gekocht. Die zweite Methode ist von den beiden genannten die bessere, aber sie entspricht lange nicht allen Anforderungen. Erstens werden durch das Glaubersalz die Albuminate nicht vollständig ausgeschieden; zweitens besteht darin ein Nachtheil, dass das in's Filtrat übergehende Glaubersalz die Titrirung stört, wenn sie nicht mit stets warm erhaltener Lösung ausgeführt wird; endlich behindern die grossen Glaubersalzmengen alle Gährungsversuche.

1) Den vivisectorischen, oft mühevollen und zeitraubenden Theil der Arbeit hat auf mein Ansuchen mein geehrter College Prof. v. Basch ausgeführt, wofür ich demselben hier nochmals bestens danke.

Die Fällung mittelst Eisenchlorid ist fast ebenso rasch ausgeführt wie die durch Glaubersalz, man erhält dann eine fast vollständig eiweissfreie, klare, meist wasserhelle Flüssigkeit, und kann mit derselben alle Zuckerproben anstellen.

Ich führe die Methode in folgender Weise aus: Ich lasse das Blut in einen schmalen, calibrirten Cylinder fließen, notire die Menge in Cubikcentimeter. Das Blut wird nicht gewogen, da bei der langen Procedur des genauen Wägens stets Gerinnung eintritt, was dann die Operation erschwert, da die Blutgerinnsel zerrieben und nochmals behandelt werden müssen. Alle meine Bestimmungen beziehen sich auf gemessene und nicht gewogene Blutmengen.

Die gemessene Blutmenge wird in einer Porzellanschale mit der 8—10fachen Menge Wasser gemischt und nach Zuthat von einigen Tropfen Essigsäure erhitzt. Wenn die Ausscheidung der Eiweisskörper beginnt, wird essigsaures Natron und Eisenchlorid zugefügt, und wenn die Flüssigkeit stark sauer ist, so viel CO_2NaO zugesetzt, bis die Flüssigkeit eine sehr schwach saure Reaction zeigt, dann wird aufgekocht, abgekühlt und die Flüssigkeit durch einen ungestärkten Leinwandbeutel filtrirt. Wenn man die Menge des Eisensalzes richtig getroffen hat, was bei einiger Uebung leicht geschieht, geht die Flüssigkeit wasserhell durch den Beutel. Die im Beutel befindlichen Gerinnsel werden mehreremal ausgewaschen und in der Presse scharf bis zur Trockne abgepresst. Die abgepresste Flüssigkeit wird dem Filtrate zugesetzt, dieses wieder erhitzt und je nachdem das Filtrat noch durch Blutfarbstoff aus der abgepressten Flüssigkeit einen Stich in's röthliche erhalten hat, werden einige Tropfen Eisenchlorid hinzugefügt, wodurch die letzten Albuminatreste in gelblichen Flocken abgeschieden werden. Jetzt wird durch Filtrirpapier filtrirt, das Filter ausgewaschen und die Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingeengt, gemessen und nochmals filtrirt. Zuweilen geschieht es, dass man zuviel Eisenchlorid zugesetzt hat und dass dann die ganze Flüssigkeit braun ist; es schadet dieses nicht, weil bei der Einmischung sich das gebildete essigsaure Eisenoxyd ausscheidet und die darüber stehende Flüssigkeit klar wird. Ich habe in ähnlichen Fällen auch das ausgeschiedene Eisen mit der Flüssigkeit in einen Maasscylinder gebracht und nachdem die Menge notirt war, filtrirt. Das Filtrat war vollständig klar, meist wasserhell und zur weiteren Behandlung geeignet.

Die Zuckerbestimmung geschah durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung, und zwar wurden entweder ein oder zwei cem Fehling'sche Lösung, von welcher 1 cem 10 Mg. Zucker anzeigte, für eine Probe benutzt und jede Probe 2—3 mal ausgeführt. Die Titrirung geht so gut von Statten, als ob man es mit einer wässerigen Zuckerlösung zu thun hätte, das Kupferoxydul scheidet sich schön ab, die blaue Farbe verschwindet allmählich und die Flüssigkeit wird vollständig wasserhell klar. Es ist natürlich in ziemlich verdünnter Lösung nicht ganz leicht, ganz genau die Grenze der vollendeten Reduction zu finden, es gehört dazu eine gewisse Uebung. Ich setzte die Reaction so lange fort, bis die Flüssigkeit zweifellos wasserhell auch für das ungeübteste Auge war. Ich habe vielleicht oft ein kleines Minus von Zucker gefunden, aber ich war dadurch in jedem Falle vor dem gegen-theiligen Irrthum vollkommen sicher gestellt.

Pavy bestimmt den Zucker, indem er der Fehling'schen Lösung noch Ammoniak zusetzt; dadurch wird das gebildete Kupferoxydul in Lösung erhalten, der Moment der gänzlichen Entfärbung der Cu-Lösung ist die Grenze der Reaction. Nach meinen zahllosen Versuchen wird bei Ausscheidung des rothen Kupferoxyduls die vollständige Entfärbung, also das Ende der Reaction, viel schärfer markirt, als bei Nichtausscheidung des Cu-Oxyduls. Die Gewichtsbestimmung des Cu-Oxyduls ist nur anscheinend genauer, denn die vielen dabei nöthigen Operationen involviren mehr Verluste und veranlassen weit grössere Fehler als die bei einiger Uebung so sehr exacte maassanalytische Methode.

Sehr häufig habe ich auch einen Theil der Zuckerlösung zur Gährungsprobe benutzt, und zwar wurde eine gemessene Menge sehr eingengt, etwa auf 5—10 cem, mit gewaschener Hefe und 1—2 Tropfen Weinsäure in eine Eudiometerröhre gegeben und die mit Quecksilber gefüllte Röhre in eine Quecksilberwanne gestürzt und in einen Raum gesetzt, in welchem die Temperatur auf 30 bis 35° C. erhalten wurde. Nach 48 Stunden wurde das Gas gemessen, das Maass mit Rücksicht auf Temperatur und Barometerstand corrigirt und das in Absorption erhaltene Gas, in gleicher Weise corrigirt, hinzu addirt. Die Gährung trat ausnahmslos auf, in einzelnen Versuchen stimmten die Resultate, die durch Gährung gewonnen wurden, mit denen, welche durch Titrirung erhalten waren, schön überein. In den meisten Gährungsversuchen, die ich

anstellte, entsprach die erhaltene Kohlensäure ungefähr 70—80% jener Zuckermenge, welche durch Reduction des Kupferoxydes berechnet war. Die aus der Eudiometeröhre entnommene Flüssigkeit reducirte dann mehr oder weniger energisch, es war also nicht aller Zucker vergärrt. Diese Hemmung des Gährungsprocesses war vielleicht durch die bei der Ausfällung eingeführten und in die Lösung übergegangenen Salze veranlasst.

Die Ablenkungsgrösse konnte nicht bestimmt werden, weil der Zuckergehalt ein zu kleiner war. Durch Einengung der Lösungen wurde der quantitative Zuckergehalt gesteigert, aber die Flüssigkeit so dunkel, dass sie zur Polarisationsprobe nicht verwendet werden konnte.

Um über die Natur des Blutzuckers vollkommen in's Klare zu kommen, war es nöthig, ein grosses Blutquantum zu verarbeiten, um eine Flüssigkeit zu erhalten, die genügend reich an Zucker war, um alle Zuckerreactionen zu gestatten.

Ich benutzte zu diesem Zwecke Ochsenblut, welches aus dem Schlachthause erhalten wurde; es wurde dort defibrinirt, auf Eis gestellt und am nächsten Morgen in Arbeit genommen. Herr Prof. E. Ludwig hatte die grosse collegiale Güte, diese Arbeit in seinem Laboratorium ausführen zu lassen. Etwa 6 Liter Blut wurden in heisses Wasser eingetragen, etwas Essigsäure zugesetzt und durch lange Zeit dauerndes Kochen zur Coagulation gebracht. Die Flüssigkeit wurde durch Leinwand filtrirt, die Coagula abgepresst, die gewonnene Flüssigkeit mit dem Filtrate vereinigt und dieses durch Chlorblei gefällt. Nachdem sich der Niederschlag abgesetzt hatte, wurde wieder filtrirt und dem Filtrate Ammoniak zugesetzt, der gewonnene Niederschlag wurde durch SH zerlegt, filtrirt und im Vacuum bis auf 158 ccm eingeengt. In einem Theile des eingeengten Filtrates wurde der Zucker bestimmt 1. mittelst Reduction einer auf Traubenzucker titrirten Fehling'schen Cu - Lösung, 2. durch Vergärrung und 3. mittelst eines für die Bestimmung von Traubenzucker construirten Polarisationsapparates von Soleil Wentzke.

Durch Gährung wurden erhalten in 20 ccm 39,15 ccm Gas
= 0,79% Z.

Durch Reduction der Fehl. Lösung fanden wir = 0,81% Z.

Mit dem Polarisationsapparat als Mittel aus
drei Beobachtungsreihen = 0,75% Z.

Die der Eudiometerröhre entnommene und filtrirte Flüssigkeit reducirte noch schwach die Fehling'sche Lösung.

Die Ziffern der drei Bestimmungsmethoden stimmen gut überein und machen es zweifellos, dass der Blutzucker mit Traubenzucker identisch ist.

Die Fällung durch Chlorblei hat den sehr grossen Vortheil, dass man schliesslich eine reine Zuckerlösung, ohne von aussen zugeführte Salze verunreinigt, erhält. Dagegen dürfte sie sich für quantitative Bestimmungen nicht eignen, da ein grosser Theil des Zuckers, wahrscheinlich in Folge der vielen Manipulationen, in Verlust geräth.

Die erste Versuchsreihe hatte die Aufgabe festzustellen, ob und wie viel Zucker im Blute überhaupt enthalten sei. Zu diesem Zwecke sollte das Blut aus der Carotis und das aus dem rechten Herzen geprüft werden. Das Thier wurde aufgebunden, eine Carotis blossgelegt, unterbunden; eine Canüle in der Richtung gegen das Herz eingeführt und eine mässige Menge Blut entzogen. Es wurde ferner die v. jugularis blossgelegt und durch diese eine mit einem geknüpften Obturator versehene Canüle ins rechte Herz geführt, der Obturator zurückgezogen und eine der früheren ungefähr gleich grosse Menge Blut gesammelt.

Die nachstehende kleine Tabelle giebt die Ziffern des aus den beiden Blutarten erhaltenen Zuckers in Procenten.

T a b e l l e 1.

Versuchs- nummer	Herzblut Zucker in %	Carotisblut Zucker in %
I	0,114	0,107
II	0,154	0,161
III	0,153	0,145

Zunächst untersuchte ich in einer anderen Versuchsreihe den Zuckergehalt des Carotisblutes und des Pfortaderblutes, um zu sehen, wie diese zwei Gefässbezirke sich mit Rücksicht auf den Zuckergehalt zu einander verhalten.

Tabelle 2.

Versuchs- nummer	v. Porta	Carotis
IV	0,135	0,152
V	0,108	0,128
VI	0,126	0,133
VII	0,109	0,131
VIII	0,119	0,142

Diese zwei Versuchsreihen lehren, dass der Zuckergehalt des Blutes ein beträchtlicher ist. Der Minimalgehalt ist ca. 0,1 und dieser steigt bis auf 0,15%. Im Herzen und im arteriellen Gefässsystem ist der Zuckergehalt ganz gleich, während zwischen Carotisblut und dem der vena portae ein zwar nicht bedeutender, aber doch ziemlich constanter Unterschied ist. Das arterielle Blut enthält ca. 0,02—0,03% mehr Zucker, als das der Pfortader. In einer anderen Versuchsreihe, wo wir das Blut der Carotis und das der v. jugularis auf Zucker prüften, fanden wir, dass das Verhältniss in Bezug auf den Zuckergehalt kein constantes sei.

Tabelle 3.

Versuchs- nummer	Carotis	v. jugularis
IX	0,110	0,117
X	0,107	0,127
XI	0,124	0,143

In einem Versuche war die Differenz nahezu Null, in einem zweiten war das Carotisblut zuckerreicher, während in einem anderen Versuche das Venenblut um 0,02 grösser war, als das der Arterie.

In Bezug auf die Grösse des Zuckergehaltes im Herzen und im arteriellen System stimmen unsere Zahlen ungefähr mit denen von Bernard überein. Er fand¹⁾ in den Versuchsreihen, die er an lebenden Thieren anstellte, gleichfalls 0,12—0,15% im Herzen und im arteriellen System, dagegen fand er stets einen geringeren Zuckergehalt im venösen Blute.

1) Claude Bernard, Vorlesungen über den Diabetes, übersetzt von Posner. Berlin 1878.

Pavy¹⁾ bekam als Mittel aus seinen Analysen des Hundesblutes 0,07% Zucker, das Blut war nicht im Leben und nicht aus einem Gefässe entnommen, sondern unmittelbar nachdem das Thier getödtet war, wurde die Brust geöffnet, ein Einschnitt ins Herz und in die grossen Gefässe gemacht und das ausfliessende Blut gesammelt.

Abeles²⁾ hat als Mittel aus zahlreichen Versuchen aus dem Blute der Carotis und des Herzens nur 0,05% Zucker bekommen. Diese kleine Ziffer dürfte dadurch veranlasst sein, dass die reicheren Coagula aus den grossen Blutmengen (Abeles nahm 150 bis 250 Grm. Blut für eine Untersuchung) einen guten Theil des Zuckers zurück behielten. Ein Theil mag auch durch Verlust bei der complicirten gewichtsanalytischen Bestimmung des reducirten Kupfers nicht zur Erscheinung gekommen sein.

v. Mering³⁾ fand im Carotisblut (ohne vorübergehende starke Blutentziehung) 0,14—0,21; seine Zahlen beziehen sich auf Blutserum und sind dadurch natürlich grösser als jene, die durch Analyse des Gesamtblutes gewonnen sind.

Bock und Hoffmann⁴⁾ fanden im Carotisblute von Kaninchen von 0,07—0,1% Zucker. Als Beweis, wie wenig Einfluss das Hantiren mit den Kaninchen beim Aufbinden auf den Zuckergehalt des Blutes äusserte, wurde in einzelnen Versuchen das Carotisblut 3—4 Mal in Zwischenräumen von je einer Stunde entnommen, die Thiere blieben mit Watte zugedeckt in derselben Stellung, machten keine Bewegung; der Zuckergehalt differirte in den einzelnen Versuchsreihen nur innerhalb der Fehlergrenzen. Das Herzblut enthielt ungefähr ebensoviel Zucker wie das Carotisblut. Bei all diesen Versuchen ist nur zu bedauern, dass die Analysen mit so sehr kleinen Mengen Blut angestellt wurden.

Tieffenbach⁵⁾ fand als Durchschnitt im Herzblut von Kaninchen 0,09 Zucker.

1) F. W. Pavy, The Croonian lectures on certain points connected with Diabetes. London 1878.

2) Abeles, Der physiologische Zuckergehalt des Blutes. Med. Jahrbücher 1875.

3) v. Mering, Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle. Du Bois' Archiv 1877.

4) Bock und Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874.

5) Tieffenbach, Ueber die Existenz der glycogenen Function der Leber. Königsberg 1869.

Heute besteht wohl kein Zweifel mehr darüber, dass der Zucker ein normaler Blutbestandtheil ist. Die von Pavy aufgestellte Theorie, dass die Zuckerspuren, die er früher im Thierblute fand, auf Rechnung des Widerstandes der Versuchsthiere zu setzen sind, wird wohl von ihm selbst nicht mehr aufrecht erhalten, seitdem er durch genaue quantitative Analysen 0,05—0,09% Zucker im Blut verschiedener Thierspecies gefunden hat.

Die Frage, woher der Zucker im Blute stamme, ist aber noch immer controvers, und es war meine nächste Aufgabe, darüber ins Klare zu kommen, ob der Blutzucker aus der Leber stamme oder nicht.

Bernard's Fundamentalversuch¹⁾, das in die Leber eintretende und das aus der Leber austretende Blut auf Zucker zu untersuchen, hätte diese Frage endgültig entscheiden können, vorausgesetzt, dass dieser Versuch an lebenden Thieren angestellt worden, und dass die Methode, jede dieser Blutarten rein zu erhalten, eine unanfechtbare gewesen wäre. Bernard hatte seinen berühmt gewordenen Versuch an todten Thieren angestellt, und als Pavy²⁾ die Zuckerbildung in der Leber als einen postmortalen Vorgang anscheinend nachgewiesen hatte, musste auch die Haltbarkeit jenes Versuches von Bernard schwinden, da es denkbar war, dass auch das der todten Leber entzogene Lebervenenblut den nach dem Tode gebildeten Zucker enthalten hat.

Als später Bernard Pavy's Anschauungen widerlegte³⁾, indem er auch in der Leber des lebenden Thieres Zucker nachwies, hat er es versäumt, seinen Fundamentalversuch an lebenden Thieren auszuführen. Er hat das Blut der vena cava inferior mittelst einer in die vena jugul. dextr. eingeführten elastischen Sonde aus dem Gebiete oberhalb der Einmündung der Nierenvene aspirirt, die Sonde zurückgezogen bis auf die Höhe des Zwerchfells, die Hohlvene zwischen Sonde und Nierenvene comprimirt und abermals Blut aspirirt. Die beiden Blutproben gaben verschiedenen Zuckergehalt, die erste Blutprobe ergab 0,5 und die zweite Blutprobe 1,1 p. m. „Es giebt also,“ so drückt sich Bernard aus, „einen Punkt in der unteren Hohlvene nahe dem Zwerchfell, wo der Zuckergehalt steigt. Die Gefässe, welche den Zucker

1) Bernard, Leçons de Physiologie. 1855.

2) Pavy, On Diabetes. London 1862.

3) Bernard, Critique expérimentale sur la fonction glycogenique du foie. Comptes rendus T. 84, 1877, und Vorlesungen über Diabetes. 11. Vorlesung.

zuföhren, können nicht die Nierenvenen sein, welche im Gegentheil arm an dieser Substanz sind; es sind die Lebervenen, welche unterhalb des Zwerchfells einmünden, genau an der Stelle, wo wir die Steigerung des Blutgehaltes nachgewiesen haben.“

Pavy hat die vergleichende Analyse zwischen Lebervenen- und Pfortaderblut niemals ausgeführt. Er hat im lebenden Thiere (Hund) Blut aus der Carotis und der v. jugularis untersucht, er fand als Durchschnitt circa 0,9 p. m. in beiden Blutadern, er hält diese Menge für eine minimale (a minute amount of sugar), spricht sich über deren Provenienz nicht klar aus, die Leber ist nach seiner Ansicht ein Zucker zurückhaltendes Organ, sie verhindert, dass der Zucker in die Circulation gelange, da, wenn dieses geschähe, jedes Thier diabetisch wäre, die kleine Menge Zucker, die so nebenher ins Blut gelangt, wird auch aus dem normalen Urin ausgeschieden.

v. Mering¹⁾ hat das Serum aus Lebervenen- und Carotidenblut vergleichend geprüft. Seine Methode, das Lebervenenblut unvermischt zu erhalten, war eine vortreffliche. Er kommt auf Grundlage von drei bei fastenden Thieren angestellten Versuchen zu dem Schlusse, „dass bei fastenden Thieren das Blut, welches von der Leber kommt, vor dem in andern Stromgebieten kreisenden rücksichtlich seines Zuckergehaltes nichts voraus hat.“

Bei zwei von seinen drei Versuchen war das Carotisblut nach Ausschaltung der Lebervene entnommen. Meine später mitzutheilenden Versuche lehren, dass durch die Unterbindung der Vena cava inferior, wie sie bei der Ausschaltung der Lebervene nach Mering's Methode geübt wird, der Zuckergehalt des Carotisblutes sehr beeinflusst wird. Vor Allem ist zu bedenken, dass in v. Mering's Versuchen der Zuckergehalt des Serums bestimmt wurde. Da aber nicht festgestellt ist, dass das Verhältniss zwischen Blutkörperchen und Serum in den verschiedenen Stromgebieten ein gleiches ist, kann aus der Gleichheit des Zuckergehaltes im Blutserum nicht auch auf die Gleichheit im Gesamtblut geschlossen werden.

Abeles hat in fünf Versuchen das Blut zwischen V. porta und cava asc. verglichen und den Zuckergehalt in beiden Gebieten gleich gefunden. Sein aus diesen Versuchen gezogener Schluss, dass die Leber keinen Zucker bilde, ist schon darum ganz unbe-

1) l. c.

rechtigt, weil er kein wirkliches Lebervenenblut untersuchte. Er entnahm das Blut der V. cava zwar oberhalb der Einmündung der Lebervenen, aber das gesammte aus den unteren Extremitäten, aus den Nierenvenen etc. der cava asc. ausströmende Blut war nicht abgesperrt und der Einfluss des Lebervenenblutes konnte sich nicht geltend machen.

Bock und Hoffmann haben keine vergleichenden Analysen zwischen Porta- und Lebervenenblut gemacht. Sie schlossen auf Zuckerbildung in der Leber aus den Resultaten, die sie bei Ausschaltung der Leber erhielten.

Bleile¹⁾ hat seine vergleichenden Analysen an Thieren angestellt, die mit Dextrin und Milch gefüttert waren. Das Pfortaderblut führte soviel Nahrungszucker, dass dadurch ein Vergleichen des zu- und abströmenden Blutes mit Rücksicht auf den in der Leber gebildeten Zucker unthunlich ist.

Meine Versuche wurden ausnahmslos an Hunden, und zwar an fastenden oder an mit Fleisch genährten Thieren ausgeführt. Um das zu vergleichende Blut der Pfortader und der Lebervenen möglichst rein zu gewinnen, wurde die von v. Mering angegebene Methode mit kleinen Modificationen angewendet.

Um das Lebervenenblut rein zu gewinnen wurde der Bauch geöffnet und in die Vena cava asc. eine lange, nach der Grösse der Thiere verschieden dicke gefensterete Metallkanüle eingeführt, welche durch einen dicht anpassenden Stab verschlossen war. Etwa 3 Ccm. vor dem unteren Ende der Canüle befindet sich ein kurzes, im schiefen Winkel abzweigendes Abflussrohr, welches mit einem Kautschukröhrchen montirt wird. Die Canüle wird bis in die Höhe der Einmündung der Lebervene vorwärts geschoben und ein Ligaturfaden um dieselbe oberhalb der Einmündung der Nierenvene angelegt. Es wird hierauf ein Zwischenrippenraum eröffnet, künstliche Respiration eingeleitet und die V. cava dicht oberhalb des Zwerchfelles entweder mittelst eines einfachen Ligaturfadens, oder mittelst eines durch einen Ligaturstab aus Hartgummi gezogenen Fadens unterbunden. Der in die Canüle eingepasste Stab wird nun bis jenseits des seitlichen Abflussrohres zurückgezogen und das im starken Strahl ausfliessende Lebervenenblut gesammelt.

Zum Behufe der Gewinnung des Pfortaderblutes wurde rechts,

1) Bleile, Ueber den Zuckergehalt des Blutes. Du Bois' Archiv 1879.

seitlich in der Milzgegend ein tiefer Einschnitt in die Bauchdecke gemacht, die Milz aus der Wunde hervorgezogen, die grosse Milzvene aufgesucht und unterbunden. Das Lumen der Vene wird geöffnet und eine wie oben beschriebene, nur schwächere Canüle eingeführt, ein zweiter schon früher um die Vene geführter Ligaturfaden wurde jetzt über die Canüle zusammen geschnürt und diese selbst bis in den Stamm der Pfortader vorwärts geschoben, der Stab zurückgezogen und das ausfliessende Blut durch die Seitenröhre in einen untergehaltenen calibrierten Cylinder aufgefangen. v. Mering unterbindet, ehe er die Canüle in die v. lienalis einführt, den Stamm der Pfortader. Dieser Vorgang hat einen doppelten Zweck, erstens erhält man dann eine grössere Blutmenge aus der eingeführten Canüle, da der Zutritt zur Leber abgesperrt ist, und zweitens ist man sicher, nur solches Blut zu erhalten, welches zur Leber strömt, während es denkbar ist, dass bei offener v. portae durch Rückströmungen auch Blut aus der Leber mit ausfliessen könnte. Da es mir nicht darum zu thun war, grosse Mengen Blut zu erhalten, war der erste Grund für die Abschnürung nicht maassgebend. Durch mehrere vergleichende Vorversuche überzeugte ich mich, dass der Zuckergehalt des zur Leber strömenden Blutes gleich ist, ob ich dasselbe bei offener oder bei abgeschnürter Pfortader sammelte — nur war der Blutstrom viel mächtiger, wenn die Pfortader früher abgeschnürt war. Ich habe daher fast alle meine Versuche bei offenem Pfortaderstrom ausgeführt, es hatte dies den grossen Vortheil, dass das Lebervenenblut gesammelt werden konnte, ohne dass eine nennenswerthe Störung im Leberkreislaufe vorhanden war. Die zeitliche Aufeinanderfolge bei meinen Versuchen war folgende: Es wurden durch zwei Bauchwunden die beiden Canülen in die v. cava asc. und in die Milzvene eingeführt und durch Ligaturfäden befestigt. Darnach wurde ein Zwischenrippenraum geöffnet, ein Ligaturfaden um die v. cava knapp am Zwerchfell geschlungen und durch einen Ligaturstab gezogen. Es wurde zuerst das Blut aus der v. port. gesammelt, was einige Secunden dauerte, der Stab zurückgeführt, jetzt wurde die v. cava im Brustraume auf dem Ligaturstabe zugesehnürt und wie oben ausgeführt das Blut aus der v. hepatica gesammelt. Die Section der Versuchsthiere überzeugte uns, dass die beiden Canülen sich an richtiger Stelle befanden, dass die eine bis über die Einmündung der Lebervenen vorgeschoben war und die andere etwas zurückgezogen, bis knapp an den Stamm der Pfortader reichte. Es war kein Zweifel, dass

das nach vorher beschriebener Methode gesammelte Blut reines Leberblut war. Aber es war doch denkbar, dass durch die Abschnürung der unteren Hohlvenen oberhalb der Nierenvene die Circulation wesentlich gestört sei, dass vielleicht das durch Collateralkreislauf zum Herzen strömende Blut der unteren Körperhälfte zum Theil seinen Weg durch die Leber nehme, dass dadurch eine Blutüberfüllung in diesem Organe und in Folge derselben Veränderungen in der Leberfunction eintreten. Es war also wünschenswerth, Lebervenenblut unvermischt, aber ohne jede Störung der Circulation zu gewinnen, und wir versuchten es, dasselbe direct aus der v. hepatica zu sammeln. Zu diesem Zwecke wird der Bauch weit geöffnet, die Leber so weit hervorgezogen, dass die Lebervenen sichtbar zu Tage treten, und eine der am leichtesten der Präparation zugänglichen Lebervenen unmittelbar am Zwerchfell, ehe sie in die v. cava einmündet, durch einen Ligaturfaden oder durch Sperrpincetten abgesperrt und in dieselbe, nachdem sie mittelst einer feinen Scheere eröffnet war, eine sehr kurze, dünne, mit Obturator und seitlichem Ausflussrohr versehene Canüle gegen die Leber hin eingeführt, der Stab zurückgezogen und das ausfliessende Blut gesammelt. In einigen Versuchen wurde eine nach Angabe von Prof. v. Basch construirte kurze, im rechten Winkel gekrümmte, mit scharfem, schräg abgeschnittenem Stahlende montirte Canüle in eine v. hepatica gegen die Leber eingestossen (ohne dieselbe früher von der v. cava abzuznüren und ohne sie früher zu eröffnen) und das Blut durch das an dem andern Ende der Canüle befestigte Kautschukrohr gesammelt. Es gelang nicht immer, weder auf die eine, noch auf die andere Art das Blut durch die Canüle zu sammeln, es geschieht zuweilen, dass beim Anlegen der Ligatur oder während der Präparation eine vena hepatica eingerissen wird und das Blut, wahrscheinlich etwas vermischt mit dem der vena cava in den Raum zwischen Leber und Zwerchfell stürzt. In drei Versuchen (die Versuchsthiere waren grösser und ruhig) gelang es vollkommen, das Lebervenenblut durch die eingeführte Canüle zu erhalten. Bei einem curarisirten Thiere hatte der Versuch gar keine Schwierigkeit. Das vorher beschriebene kleine Instrument wurde glatt eingestossen und nahezu 200 Ccm. Blut durch die Canüle in einen untergehaltenen Cylinder gesammelt.

Ich lasse nun in nachstehender Tabelle die Resultate meiner Untersuchungen folgen. Die Ziffern geben den Zuckergehalt in % in dem Blute der über der Columnne bezeichneten Gefässbezirke.

Versuchs- nummer	Thier- ge- wicht in Kgr.	Ernährung	v. port.	v. hepat.	Carotis	Anmerkung
XII	12	fastete seit 24 Std.	0,126	0,200	0,133	—
XIII	10	durch 2 Tage Fleisch	0,119	0,280	0,142	—
XIV	12	durch 2 Tage Fleisch	0,109	0,198*	0,131	*Durch Gährung 0,141
XV	16	reichlich Fleisch	0,121	0,285*	—	*Durch Gährung 0,220
XVI	6	fastete seit 24 Std.	0,105	0,369	—	Das Thier starb, wäh- rend sein Leber- venenblut, 21 ccm, im schwächsten Strom, zuletzt tropfenweise abfloss.
XVII	5	seit 18 Std. fastend	0,112	0,251*	—	*Durch Gährung 0,200
XVIII	16	seit 24 Std. fastend	0,103	0,164	—	—
XIX	7	unbekannt, direct von der Strasse	0,138	0,256*	—	*Direct durch in die Lebervene einge- führte Canüle.
XX	8,5	unbekannt, direct von der Strasse	0,130	0,200*	—	*Beim Einstossen der Canüle in den Bauch- raum geflossen.
XXI	9,2	Fleischnahrung	0,121	0,189*	—	*Beim Einstossen der Canüle in den Bauch- raum geflossen.
XXII	13,2	Fleisch	0,132	0,196*	—	*Beim Einstossen der Canüle in den Bauch- raum geflossen.
XXIII	8	fastet 24 Std.	0,121	0,265*	—	*Direct durch die Ca- nüle.
XXIV	41	24 Std. Hunger	0,112	0,256*	—	*152 ccm, direct durch die Canüle, Thier war curarisirt.
		Mittel . . .	0,119	0,250		

Die mitgetheilten Versuche ergeben als constantes Resultat, dass das aus der Leber strömende Blut beträchtlich reicher an Zucker ist, als das in die Leber einströmende Blut. Unter allen Versuchen ist auch nicht ein einziger, bei welchem dieser Unterschied im Zuckergehalt nicht in eclatantester Weise zur Erscheinung käme. Die Differenz liegt weit ab von jeder möglichen Fehlergrenze und selbst die Gährungsproben, die nur mit Lebervenenblut angestellt wurden und bei denen die Vergährung nie eine vollständige war, ergaben einen beträchtlich höhern Gehalt an Zucker im Lebervenenblute. Die Differenz des Zuckergehaltes in den beiden Blutarten kann natürlich nur auf Grund der nach gleicher Methode angestellten Analyse festgestellt werden. Diese Differenz

ist zwar nicht immer dieselbe, aber abgesehen von dem Versuche XVI, bei welchem der Zuckergehalt des Lebervenenblutes mehr als dreimal so gross ist als das des Pfortaderblutes, wahrscheinlich, weil das Blut schon langsam im Momente des Todes aussickerte und sich reichlicher mit Zucker beladen konnte, und vom Versuche XVIII, bei welchem aus unbekannten Gründen das Plus des Lebervenenblutes nur 0,06, also etwa 50 % betrug, ist das Ergebniss aller übrigen Versuche, dass das Lebervenenblut ungefähr doppelt so viel Zucker enthält als das in die Leber einströmende Blut. Lehrreich sind nach dieser Richtung die Versuche von XIX—XXIV, bei welchem das Blut direct aus einer Lebervene gesammelt werden sollte. Bei den theilweise missglückten Versuchen, d. h. bei jenen, wo die Lebervene eingerissen und wahrscheinlich mit einer Beimengung von Blut aus der v. cava in den Raum zwischen Leber und Zwerchfell stürzte und dort gesammelt wurde, beträgt die Differenz zwischen Porta- und Lebervenenblut nur circa 0,06, das Plus also 60—70 %. In den gut verlaufenen Versuchen, wo das Blut aus dem in die v. hepatica eingeführten und gegen die Leber gerichteten Canälchen rein ausströmte, betrug die Differenz das Doppelte und darüber. Diese Versuche lehren auch, dass durch die Unterbindung der v. cava über der Nierenvene, wie das in der von v. Mering angegebenen Methode geschieht, die Function der Leber nicht alterirt wird, und dass die nach dieser Methode gewonnenen Ziffern den normalen Verhältnissen entsprechen.

In welchem Grade die Ernährung einen Einfluss auf die Zuckerausfuhr resp. auf die Zuckerbildung hat, ist aus unseren Versuchen nicht festzustellen. Wir finden eine nahezu gleiche Zuckerzunahme bei Thieren, die durch 24 Stunden gehungert haben, wie bei solchen, die mit Fleisch gefüttert waren. Um die Bedeutung der Ernährung kennen zu lernen, müssten die Thiere mit gleichem Körpergewicht nach längern Fütterungsperioden mit verschiedener Nahrung und nach längeren Hungerperioden untersucht werden. Die Versuche XV und XVIII wurden an Hunden mit gleichem Körpergewicht ausgeführt; das eine Thier (Versuch XV) hatte noch zwei Stunden vor dem Versuche reichlich Fleisch erhalten, der Zuckergehalt der v. hepat. war um 150 % grösser als der der Pfortader, während bei dem gleich schweren Thiere des Versuchs XVIII, welches 24 Stunden gehungert hatte, das Zuckerplus nur circa 60 % betrug. Dagegen zeigen die Versuche XII und XIII, die bei nahezu gleich

schweren Hunden angestellt wurden, eine nur mässige Differenz in der Zuckerzunahme zwischen hungernden und mit Fleisch gefütterten Thieren. Nicht unwesentlich scheint das Gewicht des Thieres auf die Differenz in der Zuckerausfuhr zu sein. Im allgemeinen weisen die Hunde mit geringem Körpergewichte eine beträchtlichere Zuckerzunahme nach als die mit grösserem Körpergewichte. Versuch XIV bildet eine Ausnahme, aber es ist der einzige Versuch, welcher an einem curarisirten Thiere angestellt wurde.

Doch können alle diese Details erst durch weitere Versuche ihre Lösung finden. Mir war es zunächst um die Hauptfrage zu thun, wie sich der Zuckergehalt des aus der Leber strömenden Blutes gegen jenen des in die Leber einflussenden Blutes verhält, und zwar unter solchen Ernährungsbedingungen, durch welche kein Zucker von aussen eingeführt wird, und da ergiebt sich im Mittel aus 13 Versuchen, dass das aus der Leber abfliessende Blut nahezu doppelt soviel Zucker enthält als das in die Leber gelangende Blut, und es ist durch diese Versuche unzweifelhaft und wohl in unanfechtbarer Weise festgestellt, dass der Blutzucker aus der Leber stammt.

Als ich die hier mitgetheilten Versuche ausführte, machte ich eine auffallende Beobachtung, die ich bis zu einem gewissen Punkte weiter verfolgte und die ich hier mittheilen will, wiewohl sie nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehört und weitere Untersuchungen nöthig macht.

Ich hatte, wie dies in der meine Versuche zusammenfassenden Tabelle ersichtlich ist, bei den ersten Versuchen auch den Zuckergehalt des Carotisblutes bestimmt. Ich war so vorgegangen, dass, nachdem das Thier aufgebunden und wie bei allen meinen Versuchen die Tracheotomie gemacht war, die Carotis aufgesucht, unterbunden und aus derselben durch eine kleine, gegen das Herz gerichtete Canüle 50—60 Ccm. Blut entleert wurden; nach dieser Operation wurden erst die oben beschriebenen Operationen zur Gewinnung des Blutes der Pfortader und der Lebervene ausgeführt. Wie die Tabelle nachweist, war das Carotisblut nur um wenig zuckerreicher als das Pfortaderblut. Die Differenz betrug im Maximum 0,02 %, in einzelnen Versuchen war die Differenz so gering, dass sie noch in die Fehlergrenze fällt.

Bei dem Versuche XV hatte ich vergessen, im Beginne des Versuches das Carotisblut dem Thiere zu entziehen; da ich es nicht aufgeben wollte, das Carotisblut mit dem der v. portae auf den

Zuckergehalt zu vergleichen und das Thier auch, nachdem ihm das Lebervenen- und Pfortaderblut entzogen war, noch einen sehr kräftigen Herzschlag hatte, wurde die Carotis zuletzt aufgesucht und in früherer Weise das Blut entzogen, welches auch im kräftigen Strahle ausströmte.

Zu meiner grossen Ueberraschung fand ich in dem Carotisblute einen Zuckergehalt, der nicht, wie in den anderen Versuchen, dem des Pfortaderblutes annähernd gleich war, sondern der fast eben so gross war, wie der Zuckergehalt des Lebervenenblutes. Ich wollte mich in einem zweiten Versuch überzeugen, ob der Befund nicht ein zufälliger war; an einen Irrthum war um so weniger zu denken, als ich durch den grossen Zuckergehalt überrascht, auch einen Gährungsversuch vornahm und dieser ausnahmsweise annähernd so viel Zucker ergab, als ich durch Titrirung mittelst Fehling'scher Lösung gefunden hatte.

Den zweiten Versuch stellte ich so an, dass ich zuerst Carotisblut nahm (Carotis I), hierauf in gewöhnlicher Weise Pfortaderblut und Lebervenenblut sammelte und zuletzt wieder aus derselben Carotis eine Blutportion entzog (Carotis II). Die in beiden Versuchen gewonnenen Resultate sind nachstehend mitgetheilt.

Versuchs- nummer	Carotis I	Pfortader- blut	Lebervenen- blut	Carotis II
XV		0,121	0,285	0,263 durch Titrirung
XVIII	0,100	0,103	0,164	0,252 durch Gährung 0,204

In dem zweiten Versuche ist also das erste Carotisblut in seinem Zuckergehalte dem Pfortaderblute nahezu gleich, während das zweite zuletzt genommene sogar den Zuckergehalt des Lebervenenblutes übertrifft.

Ich dachte zuerst daran, dass die vorangegangenen Blutentziehungen diese Zuckervermehrung in dem zuletzt entnommenen Carotisblute verursacht haben könnten, wie dies Bernard nach mehrfachen Aderlässen beobachtet hatte. Aber abgesehen davon, dass diese Steigerung in Bernard's Versuchen nur nach sehr beträchtlichen Aderlässen eintrat, hat mich auch ein directer Versuch überzeugt, dass, wenn ich einer Carotis dreimal je 40 Grm. Blut entzog, die Zuckermengen der verschiedenen Proben nur innerhalb

der Fehlergrenzen schwankten. Ich musste jetzt der Reihe nach alle jene Operationen in Betracht ziehen, welche zum Behufe der Gewinnung des Lebervenenblutes ausgeführt werden mussten und experimentell prüfen, ob die eine oder die andere dieser Operationen an dieser auffallenden Zuckersteigerung in dem Carotisblute Ursache sei. Man könnte vermuthen, dass die zum Behufe der Unterbindung der v. cava im Brustraume nothwendig gewesene Oeffnung der Brusthöhe und die Einleitung der künstlichen Respiration durch Störung in dem Zuckerumsatz an der Aufspeicherung des Zuckers im arteriellen Blute Schuld sei. Ich machte einen directen Versuch; ich entnahm einem 7 Kilo schweren Hunde 50 Ccm. Carotisblut, nachdem das Thier aufgebunden war, hierauf wurde ein Zwischenrippenraum eingeschnitten, künstliche Respiration eingeleitet und nach 40 Minuten eine zweite Portion Carotisblut (58 Ccm.) entzogen.

Der Zuckergehalt war:

Versuch	Carotis I	Carotis II
XXV	0,149	bei offenem Thorax 0,142

also die Differenz ist nahezu Null.

Zur Gewinnung des Lebervenenblutes hatten wir die v. cava asc. über dem Zwerchfell mit einem Ligaturfaden umschlungen und unmittelbar, bevor wir das Blut ausströmen liessen, den Faden zugesehnürt. Sollte diese Compression die Vermehrung des Zuckers im arteriellen Systeme veranlassen können?

Ich machte nachstehende zwei Versuche. Bei dem ersten wurde, nachdem Blut aus der Carotis genommen war, ein Zwischenrippenraum rechts eröffnet und die v. cava mit dem Finger unmittelbar über dem Zwerchfell comprimirt. Die Compression dauerte eine Minute, sie konnte nicht länger fortgesetzt werden, weil der Blutdruck enorm sank. Nach 10—12 Minuten (so lange Zeit war nämlich in den Versuchen XV und XVIII verstrichen zwischen Entnahme des Lebervenenblutes und — nach Lockerung des Ligaturfadens — der des Carotisblutes) wurde eine zweite Blutentleerung aus der Carotis vorgenommen.

In dem zweiten Versuche wurde die v. cava über dem Zwerchfell viermal in Zwischenräumen von 5 Minuten je durch eine Minute comprimirt und 10 Minuten nach der letzten Compression die zweite Blutentziehung aus der Carotis vorgenommen, endlich 30 Minuten später noch ein drittes Mal Blut entzogen.

Nachstehend sind die Resultate dieser beiden Versuche verzeichnet.

Versuchsnummer	Thiergewicht	Carotis I		Carotis II		Carotis III	
		Blutmenge in cem	Zucker in %	Blutmenge in cem	Zucker in %	Blutmenge in cem	Zucker in %
XXVI	7,5	42	0,103	59	0,143	—	—
XXVII	8,5	64	0,124	62	0,146	70	0,113

Die Compression der v. cava hatte also einen gewissen Einfluss — aber er ist doch nicht bedeutend genug, um die beträchtliche Zuckerzunahme in den oben angeführten Versuchen XV und XVIII zu erklären.

Es erübrigte nur noch, die Einwirkung der Unterbindung der vena cava asc. im Bauchraume zu prüfen. Wir haben, um Lebervenenblut zu gewinnen, nach Einführung der Canüle eine Ligatur um dieselbe oberhalb der Einmündung der v. renal. angelegt. Diese Ligatur blieb liegen und es hatte mindestens 10—25 Minuten gedauert, bis alle Operationen vollendet und nach Entnahme des Pfortader- und Lebervenenblutes Carotisblut abgelassen wurde. Wir gingen in den Versuchen, welche die Einwirkung der Unterbindung prüfen sollten, in ähnlicher Weise vor. Nachdem das Carotisblut I genommen war, wurde der Bauch soweit geöffnet, dass die v. cava zugänglich war, und nun eine feste Ligatur um dieselbe oberhalb der Einmündung der Nierenvenen angelegt, und 10—15 Minuten, nachdem die Ligatur angelegt war, wurde abermals Carotisblut abgelassen.

Nachfolgend sind die in 4 Versuchen erhaltenen Resultate zusammengestellt.

Versuchsnummer	Thiergewicht in Kgr.	Carotis I		Carotis II	
		Blutmenge in cem	Zucker in %	Blutmenge in cem	Zucker in %
XXVII	4,5	59	0,120	39	0,289
XXVIII	4,5	43	0,128	55	0,172
XXIX	5,0	70	0,107	100	0,242
XXX	5,4	40	0,104	36	0,246

Die Einwirkung der Unterbindung der v. cava ist also eine eclatante, durch dieselbe wird der Zuckergehalt des arteriellen Blutes mehr als verdoppelt.

Wie ist aber diese Einwirkung zu erklären?

Sehr nahe liegt der Gedanke, dass durch die Unterbindung der v. cava inferior das Blut der unteren Körperhälfte aus der Circulation ausgeschaltet wird, dass also der von der v. hepat. zugeführte Zucker sich auf eine kleinere Blutmenge zu vertheilen hat, also weniger diluirt wird, als dies beim normalen Kreislaufe geschieht. Dadurch würde es sich aber nur erklären, wenn das Carotisblut II einen etwas grösseren Zuckergehalt zeigte als das Carotisblut I, welches bei ungestörter Circulation gesammelt wird, diese Erklärung ist aber nicht zureichend, um die Anwesenheit von Zuckermengen zu erklären, die so gross sind wie die der v. hepatica selbst, ja dieselben selbst übertreffen.

Diese Erklärung ist um so weniger stichhaltig, da nach Untersuchungen von W. Braune die Unterbindung der v. cava inf. die Circulation ja nicht wesentlich beeinträchtigt. v. Mering erwähnt diese Versuche ohne nähere Angaben; da mir dieselben in der Literatur nicht auffindbar waren, wendete ich mich an Prof. Braune. Er hatte die grosse Freundlichkeit, meine Frage dahin zu beantworten, dass er durch seine Untersuchungen zu dem Resultate gekommen sei, dass das Azygossystem und das des Spinalplexus einen weiten Collateralweg für das Cavasystem bilden. Er hat sich am Cadaver wiederholt davon überzeugt, dass man von der vena lumb. ascendens aus Flüssigkeiten in das System der Azygos und Hemiazygos zur vena cava sup. treiben könne. Bei der Unterbindung der vena cava inferior endlich sank der Druck in der Carotis nur sehr wenig, so dass das Blut der v. cava weite Wege auf der Passage zum Herzen disponibel haben musste.

Eine gesteigerte Zuckerbildung in der Leber in Folge der Unterbindung, etwa durch Blutüberfüllung im Pfortadersystem war auch ausgeschlossen, da bei den oben angeführten Controlversuchen, die ich durch directe Entziehung des Blutes aus der v. hepat. ausführte, der Zuckergehalt des Lebervenenblutes mit jenem, welches durch Einführung der Canüle durch die v. cava gewonnen war, gut übereinstimmte.

Der reiche Zuckergehalt im arteriellen Systeme nach Unterbindung der v. cava kann also nur so zu deuten sein, dass der von den Lebervenen zugeführte Zucker nicht oder nicht in gleichem

Maasse umgesetzt wird, als dies in der Norm geschieht. Wie aber diese Störung im Umsatze durch die Unterbindung der vena cava veranlasst ist, darüber fehlt vorläufig jeder Anhaltspunkt, und weitere Versuche müssen angestellt werden, um der Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens näher zu kommen. Ich wurde zur Ausführung der voranstehenden Versuche nur durch eine zufällige Beobachtung geleitet. Ich musste zu meiner eigentlichen Aufgabe, zum Nachweise der Quelle des Blutzuckers, zu seinem Entstehen und Vergehen zurückkehren.

Die früher mitgetheilten 13 Versuche liessen keine Zweifel weiter bestehen, dass das Blut seinen Zuckergehalt aus der Leber beziehe. Dadurch waren nun die Angaben Bernard's bestätigt und die Bestätigung hat dies vor anderen auf diesem Gebiete gemachten Versuchen voraus, dass sie auf einer grossen Zahl von Beobachtungen basirt, dass diese in Bezug auf die Methode der Blutgewinnung und der Zuckerbestimmung nichts zu wünschen übrig lassen, und dass die Ziffern so überzeugend sind, dass damit die Frage der Provenienz des Blutzuckers wohl endgiltig entschieden ist.

Aber weder Bernard noch irgend einer seiner Anhänger hatten auch nur eine annähernde Vorstellung über die Grösse der Zuckerausfuhr aus der Leber. Bernard's erste Versuche waren nur qualitativ, in einer seiner Vorlesungen erwähnt er bloss, dass das Lebervenenblut mehrere Stunden nach einer Mahlzeit [environ en nombre rond¹⁾] 1% Zucker und während der Verdauung 2% Zucker führe, Ziffern, die offenbar nicht auf Grundlage von quantitativen Versuchen ruhen.

C. Schmidt²⁾ und C. G. Lehmann³⁾ haben quantitative Analysen ausgeführt. Aber die Ziffern entsprechen der Wirklichkeit nicht, die Methode der Zuckerextraction aus dem Blute war eine unvollkommene, und diese war wahrscheinlich die Ursache, dass im Pfortaderblute gar kein Zucker und im Lebervenenblut eine weit unter der Wirklichkeit stehende Zahl gefunden ward. Lehmann fand in 100 Theilen trockenem alkoholischem Rückstand 0,6—0,9% Zucker, was, wie v. Mering berechnet, auf feuchtes Lebervenenblut 0,002% beträgt. C. Schmidt's ziemlich analoge Ziffern sind durch die Gährungsmethode gewonnen.

1) Bernard, Leçons de Physiologie 1855. S. 107.

2) C. Schmidt, Charakteristik der Cholera etc. 1850.

3) C. G. Lehmann, Lehrbuch d. physiol. Chemie 1853,

Dasselbe gilt auch von den Ziffern, welche Leconte und Poggiale erhielten, beide fanden im Pfortaderblut keinen Zucker und im Lebervenenblute nach der Gährungsmethode kleine Mengen.

Seitdem sind nur die früher besprochenen Analysen der beiden Blutarten ausgeführt worden. Durch meine Versuche ist ermittelt, dass das Blut der Lebervene mindestens doppelt so gross ist als das der Pfortader und dass im Durchschnitt das Blut in der Leber 0,1% Zucker aufnimmt.

Aber diese Ziffer genügt nicht, um einen Einblick in die Grösse der Zuckerausfuhr zu gewähren und doch kommt es darauf an, diese zu kennen, wenn man die Bedeutung, welche die Zuckerbildung für den Organismus hat, erfassen will. Die Grösse der Zuckerausfuhr wäre nur dann zu bestimmen, wenn man im Stande wäre, die Menge des Blutes genau zu messen, welches in einer Zeiteinheit aus der Leber in den Kreislauf gelangt. Um mir von dieser Menge doch eine annähernde Vorstellung zu machen, habe ich einige Versuche angestellt, in welchen die Blutmenge gemessen wurde, welche in einer bestimmten Zeiteinheit aus der Pfortader ausströmt. Man hat gewiss nicht das Recht, diese Ziffer genau für dieselbe zu halten, mit welcher das Blut durch die Leber strömt — es ist denkbar, dass bei dem verwickelten Capillarsysteme der Leber die Strömung eine langsamere ist — aber annähernd dürften doch die Ausströmungsgeschwindigkeiten gleich sein. Die Versuche wurden an curarisirten Thieren ausgeführt, um heftige Bewegungen des Thieres und in deren Folge ungleichmässiges Ausströmen des Blutes zu vermeiden, der Bauch wurde weit geöffnet, der Stamm der Pfortader aufgesucht und ein durch einen Ligaturstab gezogener Faden um die Pfortader geschlungen, die Wunde zusammengenäht, so dass nur der Ligaturstab hervorragt, darauf wurde die v. splenica in der früher beschriebenen Weise aufgesucht, unterbunden, eine Canüle eingeführt, bis in den Stamm der Pfortader vorgeschoben und diese abgeschnürt. Das ausströmende Blut wurde in 50 cem haltende Cylinder gesammelt und die mittelst Metronom gemessene Secundenzahl notirt, welche das Anfüllen eines jeden Cylinders gedauert hatte. Das Blut floss in starkem Strahle, welcher in der ersten Minute nur wenig an Intensität verlor. Allmählich und in dem Maasse, als das Thier durch das verlorene Blut erschöpft war, wurde der Blutstrom schwächer und die Zeit, innerhalb welcher ein Cylinder gefüllt war, wurde nun weit länger. Ich zog das Mittel aus den Zahlen, welche die Zeitmaasse an-

gaben, innerhalb welcher die drei ersten Cylinder gefüllt wurden und die nur wenig von einander differirten, weil nur diese annähernd den Verhältnissen im Leben entsprechen und berechnete daraus die Ausflussmenge innerhalb einer bestimmten Zeiteinheit.

Da es vorauszusehen war, dass die Ausflussgeschwindigkeit nach der Grösse des Thieres variire, machte ich meine Versuche an Thieren, deren Körpergewicht verschieden war.

Versuch XXXI.

Das Thier, 7 Kilo schwer, war mit Fleisch gefüttert, letztes Futter drei Stunden vor dem Versuch. Das Füllen der 4, je 50 ccm haltenden Cylinder, dauerte

- a) 22 Secunden,
- b) 24 "
- c) 26 "
- d) 54 "

Als Mittel aus den drei ersten Proben ergibt sich als Ausflussgeschwindigkeit 2,08 ccm für 1 Secunde, 124,8 ccm in einer Minute = 7,488 Liter per Stunde = 179,7 Liter in 24 Stunden.

Versuch XXXII.

Thier, 10 Kilo schwer, ganz wie früher behandelt.

- a) 35 Secunden,
- b) 17 "
- c) 20 "
- d) 52 "

Bei der ersten Ausströmung war das elastische Ausflussrohr wahrscheinlich etwas geknickt. Ich habe das Mittel aus II und III genommen, es ergibt als Stromgeschwindigkeit 4,7 ccm per Secunde = 162 ccm per Minute = 9,7 Liter per Stunde = 233 Liter per 24 Stunden.

Die Leber des Thieres wog 360 Grm.

Versuch XXXIII.

Thier, 41 Kilo schwer, wie früher behandelt, nur wurden hier zum Einsammeln der ersten Blutportionen grössere Cylinder genommen. Da das Blut sehr rasch strömte und die Theilstriche 100 und 50 nicht einzuhalten waren, wurde die ausgeströmte Blutmenge nachträglich genau gemessen. Leider hatten wir bei den drei ersten Sammlungen vergessen, den um die Vena porta geschlungenen, durch den Ligaturstab gezogenen Faden anzuziehen, so dass die drei ersten Sammlungen bei offener Pfortader stattfanden. Die zwei letzten Portionen sind bei geschlossener Pfortader gesammelt. Wir nehmen das Mittel aus diesen zwei Portionen, welches gewiss unter der Wirklichkeit ist, weil wahrscheinlich, nachdem bereits ziemlich viel Blut abgeflossen war, die Ausflussgeschwindigkeit schon etwas abgenommen hatte.

- | | | | |
|------------|-------------|---|-------------------------|
| a) 110 ccm | 30 Secunden | } | Offene vena Porta. |
| b) 110 " | 35 " | | |
| c) 56 " | 25 " | | |
| d) 57 " | 11 " | | |
| e) 56 " | 12 " | } | Geschlossene Pfortader. |

In 23 Secunden flossen 113 ccm, also per Secunde $4,9 \text{ ccm} = 294 \text{ ccm}$ per Minute = 17,6 Liter per Stunde = 433,3 Liter in 24 Stunden.

Die Leber wog 1000 Grm.

Wenn wir annehmen, dass das Lebervenenblut im Durchschnitt $0,1\%$ Zucker aufnimmt, so würden innerhalb 24 Stunden bei dem Versuchsthier XXXI 149,7 Grm., bei dem Versuchsthier XXXII 233 Grm., und bei XXXIII 433 Grm. Zucker aus der Leber in die allgemeine Circulation gelangt sein. Bei dem Versuchsthiere XXXIII lässt sich die angeführte Zuckermenge noch etwas genauer präcisiren, da bei diesem Thiere auch der Zuckergehalt des Pfortader- und des Lebervenenblutes bestimmt wurde. Das Pfortaderblut enthielt $0,112\%$ und das Lebervenenblut $0,256\%$ Zucker, das in der Leber aufgenommene Zuckerplus betrug $0,144\%$ und unter Voraussetzung, dass diese Zuckerausfuhr gleichmässig ist, würde die ganze Blutmenge, welche innerhalb 24 Stunden die Leber durchströmt, 623,9 Grm. Zucker der Circulation zuführen. Es ist möglich, dass das curarisirte Thier mehr Zucker bildete, ich habe über sogenannten Curarediabetes keine eigenen Erfahrungen und kann nur sagen, dass der nach Abschluss des Versuches der Blase entnommene Harn die Fehling'sche Lösung nur entfärbte, dass aber, nachdem ich eine beträchtliche Portion durch Blutkohle filtrirte und die Kohle auswusch, das Waschwasser entschieden reducirte, dass also eine minimale, aber deutliche Spur Zucker vorhanden war. Ob dieser Spur Zucker eine anomal gesteigerte Zuckerbildung zu Grunde lag, weiss ich nicht zu sagen, bedeutend war diese Anomalie gewiss noch nicht und wird es vielleicht erst, wenn das Thier durch längere Zeit curarisirt ist. Aber wenn wir auch für diesen letzten Versuch die Durchschnittsaufnahme von Zucker zu $0,1\%$ annehmen, würde die Ausfuhr doch 433 Grm. betragen.

In 100 Grm. Traubenzucker sind enthalten 40 Grm. C. Für die Bildung von 433 Grm. Zucker müssten verbraucht werden 173 Grm. Kohlenstoff, diese sind enthalten in 323 Grm. Eiweisskörpern. Bei absoluter Fleischkost brauchte also das Thier circa 1300 Grm. Fleisch, um den für die Zuckerbildung nöthigen Kohlenstoff dem Körper zuzuführen. In einer grossen Reihe von Fütterungsversuchen, angestellt an Hunden zwischen 30—40 Kgrm., überzeugte ich mich, dass diese, um auf ihrem Körperbestande zu bleiben, circa 1500 Grm. Fleisch täglich als Nahrung brauchen. Dieses Fleisch enthält ungefähr 200 Grm. C. Wenn davon etwa

10 Grm. zur Bildung von 50 Grm. Harnstoff verbraucht würden, diene nahezu der gesamte übrige Kohlenstoff der Nahrung für die Zuckerbildung.

Es sind dies alles nur annähernd richtige Zahlen, aber sie genügen, um die grosse Bedeutung der Zuckerbildung in der Leber ins rechte Licht zu setzen; es ist diese Bildung nicht ein nebensächlicher, bedeutungsloser Process, es scheint im Gegentheil, dass die Leber mit dem wichtigsten Vorgange des Stoffumsatzes betraut ist, und das Material, aus welchem die Leber den Zucker bildet, sind die durch das Blut zugeführten Eiweisskörper der Nahrung.

Interessant ist, mit welcher Entschiedenheit Bernard¹⁾ in seinen früheren Arbeiten es ausspricht, dass der Zucker aus den Eiweisskörpern der Nahrung stammt. Es weist auf die Untersuchungen von Lehmann hin, welcher constatirt hatte, dass das Pfortaderblut reicher an Eiweisskörpern ist als das Lebervenenblut, und führt Fütterungsversuche an, durch welche die Unabhängigkeit des Zuckergehaltes von der Nahrung bewiesen wird, „es sind die stickstoffhaltigen Bestandtheile der Nahrung (l'élément azoté), aus welchem der Zucker gebildet wurde“; und doch hatte er schon damals erkannt und zeigte seinen Hörern, wie das Leberdecoct des mit Gelatine gefütterten Hundes gelb ist und nur wenig opalisirt, während das Decoct des mit Kartoffeln gefütterten Hundes vollständig opaque wie Milch aussieht. Die Bildung des Zuckers und dieser „emulsiven Materie“, wie er sie damals nannte, hielt er für zwei getrennte Leberfunctionen und insistirte („j'insiste“), dass diese beiden Functionen von einander unabhängig sind. „Wie auch immer die Nahrung beschaffen sei, die Leber bildet immer die gleiche Zuckermenge, und nur diese wird im Lebervenenblut ausgeführt.“

Erst als es ihm gelungen war, „diese emulsive Materie“ zu isoliren, erst als er dieselbe mit Stärke identisch fand, und nachgewiesen hatte, dass sie wie diese durch Fermente sehr leicht in Zucker umgewandelt wurde, schloss er per analogiam, dass dies der Stoff sei, aus dem die Leber den Zucker bereite, und vergass darüber, dass er die Unabhängigkeit der Zuckerbildung von jenem zumeist aus stärkeemehlhaltiger Nahrung gebildeten Körper, den er jetzt Glycogen nannte, früher experimentell nachgewiesen hatte.

Ich habe in einer früheren Arbeit nachgewiesen, wie die

1) Bernard, Leçons 1855.

Zuckerbildung in der Leber in den ersten Stunden nach dem Tode in rapider Weise zunimmt, ohne dass der Glycogenbestand abnimmt, und wir sprachen es schon damals aus, dass der Leberzucker nicht, wie Bernard meint, ausschliesslich aus Glycogen besteht, sondern dass er unzweifelhaft auch aus anderem Materiale gebildet werden könne. Meine hier mitgetheilten Versuche lehren, dass mindestens für Fleischfresser die Eiweisskörper das ausschliessliche Material für die Zuckerbildung bilden, da fast der gesammte Kohlenstoff der Fleischnahrung für die Bildung der grossen Zuckermengen in Verwendung kommen muss. Ob bei Pflanzekost der Zucker aus den mit diesen eingeführten Eiweisskörpern allein gebildet wird, muss erst bewiesen werden. Dass es der Fall sei, wird dadurch wahrscheinlich, dass wir bei Brodhunden wie bei Fleischhunden gleich viel Zucker in der Leber fanden, trotzdem die einen 10% Glycogen und die andern nur 3% Glycogen enthielten.

Die Leber vermag die ihr durch das Blut zugeführten Eiweisskörper der Nahrung zu zerlegen, und die Endprodukte der Spaltung sind wahrscheinlich Harnstoff und Zucker. Dass die Leber Harnstoff bildet, hat zuerst Meissner ausgesprochen und die schönen Untersuchungen von v. Schröder¹⁾ haben dafür den experimentellen Beweis geliefert. Das Vermögen der Leber, aus Pepton Zucker zu bilden, haben meine Versuche festgestellt, und dass bei dieser Bildung auch stickstoffhaltige Spaltungsprodukte auftreten, habe ich gleichfalls experimentell ermittelt. Die von Bernard entdeckte und so oft angezweifelte glycogene Function der Leber ist durch meine Untersuchungen wohl ausser Zweifel gestellt; es ist aber durch dieselben zum erstenmal die Grösse dieser Function klar gemacht. Die Zuckerbildung ist eine der wichtigsten Functionen des Stoffwechsels.

Wann und wie die Verwerthung, die Umsetzung des Zuckers im Körper zu Stande kommt, ist noch nicht aufgeklärt. Dass die Umsetzung continuirlich von Statten geht, ergibt sich schon daraus, dass der Zucker sich nicht im Blute anhäuft, und dass sein Bestand nur in sehr engen Grenzen schwankt. Die Blutmenge eines Thieres beträgt bekanntlich den dreizehnten Theil seines Körpergewichtes; der für unseren Versuch z. B. verwendete Hund

1) v. Schröder, Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1882.

von 41 Kilo führte etwas über 3 Kilo Blut und mit diesem circuliren, wenn wir den Zuckergehalt mit 0,15% annehmen (was gewiss zu hoch gegriffen ist. Da das Pfortaderblut nur 0,112% enthielt), ungefähr 4,5 Grm. Zucker, da aber stündlich, bei der Voraussetzung, dass das Lebervenenblut nur 0,1% Zucker mehr enthält, ungefähr 18 Grm. Zucker dem Gesamtblute zugeführt werden, müsste, wenn der Umsatz dieses Zuckers nur eine Stunde ruhte, das circulirende Blut 4mal so viel Zucker enthalten, als es wirklich führt.

Pavy¹⁾ führt als einen seiner gewichtigsten Einwände gegen die glycogene Function der Leber den Umstand an, dass gesunder Urin nur Spuren Zucker enthalte. Diese Spuren Zucker stehen nach seinem Dafürhalten genau im Verhältniss zu dem in's Blut gelangenden Zucker. Würde mehr Zucker in's Blut gelangen, müssten wir alle nach seiner Meinung diabetisch sein. Die Leber hat nach Pavy die Aufgabe, den Zucker zurück zu halten und zu verhindern, dass er in's Blut gelange: „its great function in relation to sugar is to prevent this principle reaching the circulation to any material amount.“ Nun, die directen Beobachtungen lehren, dass Zucker in's Blut gelangt, ohne durch die Nieren ausgeschieden zu werden, und es beweist dies nur, wie unberechtigt es ist, auf Grundlage einer Theorie Thatfachen construiren zu wollen. Weil Zucker leicht diffundirt, scheint es Pavy undenkbar, dass er in's Blut gelange, er würde dann nutzlos wieder ausgeführt. Aber der Zucker gelangt in's Blut und wird nicht durch die Nieren ausgeschieden, es muss also Vorsorge getroffen sein, etwa durch die Beschaffenheit der normalen Nierenepithelien, dass der durch die Nieren strömende Zucker nicht diffundiren könne, und während Pavy meint, dass der (sehr problematische) Zuckergehalt des normalen Harns ein Beweis dafür ist, dass das normale Blut nicht grössere Mengen Zucker führen könne, weil schon die geringsten Mengen durch die Nieren ausgeführt werden, ist wohl richtiger zu sagen, dass die unzweifelhaft festgestellte Thatfache, dass das Blut viele hundert Gramm Zucker im Tage führe, ohne dass ein bemerkenswerther Bruchtheil desselben in dem Harn erscheine, dafür mit Entschiedenheit spreche, dass die Nieren des gesunden Organismus keinen Zucker ausführen können, dass es sich mit dem Zucker wie mit dem Eiweiss verhalte, das Erscheinen des einen

1) l. c.

wie das des andern Körpers im Harn ist eine Anomalie. Die Zwecke, für welche der Zucker im Organismus umgesetzt wird, sind uns nicht bekannt, aber es ist wohl kaum zweifelhaft, dass durch die Umsetzung oder resp. durch die Verbrennung zu Kohlensäure und Wasser die wichtigsten Aufgaben des Organismus, Wärmebildung und mechanische Arbeitsleistung, ermöglicht werden.

Der Ort, wo diese Umsetzung stattfindet, ist gleichfalls nicht bekannt. Bernard hat seine Hypothese, dass der Zucker in den Lungen verbrannt werde, selbst zurückgenommen. Er hat diese Verbrennung in das Capillarsystem verlegt und diese Ansicht durch die Beobachtung zu stützen gesucht, dass das venöse Blut weniger Zucker führe, als das arterielle. Bernard hat nur wenige Untersuchungen nach dieser Richtung ausgeführt, und einige der mitgetheilten Ziffern haben keine entschiedene Beweiskraft, da die Differenzen nur geringe sind. Ich habe einige vergleichende Versuche über den Zuckergehalt des Carotisblutes und des Blutes der v. jugularis ausgeführt und die Resultate sprachen nicht für ein stetes Zuckerplus im arteriellen Blute. Von drei Versuchen war 2mal das arterielle Blut zuckerreicher, in einem dritten Versuche bewegte sich die Differenz in den Fehlergrenzen. Aber trotzdem ist es sehr wahrscheinlich, dass die Zuckerumsetzung innerhalb aller Körperorgane und wahrscheinlich bei jeder Arbeitsleistung stattfindet. Es braucht jede, eine Organ durchströmende Blutwelle nur ein Minimum ihres Zuckergehaltes abzugeben, damit sich die Wirkung bedeutend summire, und doch wird diese Abgabe mit den uns zu Gebote stehenden analytischen Behelfen nicht immer in der Differenz zwischen dem Zuckergehalt des zuströmenden und des abströmenden Blutes zur Erscheinung gebracht werden können. Ein anderer Weg schien mir geeignet, um nachzuweisen, dass die Umsetzung des Zuckers im gesammten arteriellen Blute vor sich gehe. Die Erwägung lag nahe, dass mit der Hemmung der Zufuhr des Lebervenenblutes der Ersatz für den verbrauchten Zucker aufhörte und dass diese gestörte Zufuhr alsbald in der Abnahme des Blutzuckers zum Ausdrucke kommen müsste, wenn der Zuckerverbrauch continuirlich vor sich gehe. Darauf gründete ich meine nächsten Versuche, die darin bestanden, das Carotisblut auf seinen Zuckergehalt zu untersuchen, die Leber aus der Circulation auszuschalten und nach einer gewissen Zeit wieder eine Probe des Carotisblutes auf Zucker zu prüfen.

Der Vorgang war folgender: Nachdem Blut aus einer Carotis

genommen war, wurde der vorletzte Zwischenrippenraum links eröffnet, künstliche Respiration eingeleitet und ein durch einen Ligaturstab geschlungener Faden um die Aorta gelegt. Hierauf wurde rechts der Zwischenrippenraum zwischen der 6.—7. Rippe geöffnet und ein durch einen Ligaturstab gezogener Faden um die v. cava gelegt. Es wurde zuerst (um den oberen Körperabschnitt möglichst blutreich zu erhalten) der Faden um die Aorta und dann der um die vena cava straff angezogen. Die künstliche Respiration wurde immer durch einen Blasebalg, welchen eine kleine Dampfmaschine trieb, in vollständig gleichmässigem Gang erhalten. Um über den jeweiligen Zustand des Thieres während des Eingriffes unterrichtet zu sein, wurde in bekannter Weise der Blutdruck aufgeschrieben und das zweite Carotisblut entnommen, wenn der Blutdruck bis auf etwa 40 mm Hg gesunken war.

Versuch XXXIV.

Hund, 7 Kilo schwer, direct vom Hundehändler, ungefüttert. Zuerst 41 ccm Carotisblut genommen, Aorta und vena cava unterbunden, nach 70 Minuten, das Thier war fast sterbend, zum zweiten Mal Carotisblut genommen, welches nur sehr langsam, zuletzt tropfenweise abfloss, ich erhielt in Summa 32 ccm.

Das ursprüngliche Carotisblut enthielt 0,146 % Zucker. Das Filtrat des zweiten Carotisblutes, welches 70 ccm betrug, entfärbte die Fehling'sche Lösung gar nicht, ich verbrauchte 25 ccm für 1 ccm Cu-Lösung und die Flüssigkeit war unverändert blau, am Boden des Kölbchens ein minimaler Anflug von Cu-Oxydul; ich engte den Rest von 37 ccm auf 19 ccm ein und jetzt erhielt ich die schönste Reduction, für 1 ccm Cu-Lösung wurden verbraucht 14 ccm = 0,04 %. Ich führe diesen Vorgang im Detail an, weil er beweist, wie leicht Irrungen vorkommen, wenn man es mit sehr kleinen Mengen Zucker zu thun hat, und wie es geschehen konnte, zumal wenn man mit kleinen Blutmengen arbeitete, dass der Zuckergehalt nicht nachgewiesen und das Blut für zuckerfrei angesehen wurde.

Versuch XXXV.

Hund, 8 Kilo, hatte durch 2 Tage nur Fleisch gegessen.

Carotisblut 43 ccm, enthält 0,136 % Zucker. Aorta und vena cava unterbunden. Blutdruck sinkt sehr rasch, ist nach 30 Minuten auf 40 mm gesunken. Thier fast sterbend. Blut aus der Carotis kommt nur tropfenweise, Herz wird durch die in den Brustraum eingeführte Hand ausgepresst und so 29 ccm Blut gesammelt. Zuckergehalt 0,067 %.

Versuch XXXVI.

Hund, 14,3 Kilo, das zuerst gesammelte Carotisblut (45 ccm) enthält 0,230 % Zucker. Die Analyse wurde drei Mal gemacht, weil der hohe Zuckergehalt, den ich bis jetzt noch nie im Carotisblut beobachtet hatte, einen Irrthum besorgen liess, aber es stimmten alle Analysen sehr schön. Der Blutdruck betrug 140 mm Hg.

Aorta und vena cava unterbunden, der Blutdruck sinkt allmählich, nach

40 Minuten beträgt er 84 mm. Es wird Carotisblut genommen (53 ccm), es fließt im Strahle, der Zuckergehalt 0,16‰.

Nach 60 Minuten ist das Thier sterbend. Blutdruck 20 mm. Carotisblut III fließt in Tropfen, das Herz wird ausgedrückt, ich erhalte 28 ccm Blut. Zucker 0,12‰. Nachstehende kleine Tabelle enthält die in den drei Ausschaltungsversuchen erhaltenen Resultate.

Versuchs- nummer	Carotis I Zucker- gehalt in ‰	Carotis II Zucker- gehalt in ‰	Carotis III Zucker- gehalt in ‰
XXXIV	0,146	0,04	—
XXXV	0,136	0,06	—
XXXVI	0,230	0,16	0,12

Die drei Ausschaltungsversuche ergaben also dasselbe Resultat, der Zucker sank beträchtlich, die letzte Blutprobe enthielt nur die Hälfte, im ersten Versuche kaum ein Drittel des ursprünglichen Zuckergehaltes. Diese Abnahme ist natürlich nicht der Ausdruck für die Intensität der Zuckerumsetzung. Wenn man bedenkt, wie tief der durch die Operation bedingte Eingriff war, dass durch denselben die Circulation einer Körperhälfte ganz aufgehoben war, dass der Blutdruck sehr rasch sank, dass also natürlich alle Körperfunktionen, also alle Stoffwechselvorgänge im hohen Grade alterirt waren, so ist es natürlich, dass die stattgehabte Zuckerabnahme auch nicht annähernd als Maass für den Verbrauch im normal functionirenden Organismus angesehen werden kann. Aber es ist die beträchtliche Abnahme unter so anomalen Verhältnissen um so bedeutungsvoller als Beweis, dass der Zuckerumsatz ein constanter im Gesamtblute oder in den von demselben durchströmten Organen vor sich gehender Vorgang des Stoffwechsels sei.

Unsere Untersuchungen gaben folgende Resultate:

1. Sie bestätigen, was bereits von vielen andern Forschern nachgewiesen wurde, dass Zucker ein normaler Bestandtheil des Blutes ist.
2. Der Zucker ist nicht ein minimaler Blutbestandtheil, er schwankt (mindestens bei Hunden) zwischen 0,1—0,15‰.
3. Der Zuckergehalt ist im Herzblute (rechtes Herz) und im arteriellen Blute (Carotis) ganz gleich. Differenzen zwischen Zuckergehalt des arteriellen und des venösen Blutes sind nicht constant und

in ziemlich engen Grenzen schwankend. Nur das Pfortaderblut enthält nahezu constant weniger Zucker als das Carotisblut.

4. Das aus der Leber strömende Blut enthält doppelt so viel Zucker als das in die Leber einströmende Blut. Im Mittel aus 13 Untersuchungen fanden wir im Pfortaderblute 0,119% und im Lebervenenblute 0,230% Zucker.
 5. Die Messungen des in einer Zeiteinheit aus der Pfortader ausströmenden Blutes ergaben, dass die Blutdurchfuhr durch die Leber eine sehr beträchtliche ist. Bei 3 Thieren von 7, von 10 und von 41 Kgrm. würden auf Grundlage dieser Messungen innerhalb 24 Stunden 179 bis 233 bis 433 Liter Blut durch die Leber strömen. Wenn das Blut im Durchschnitte 0,1% in der Leber aufnimmt, würden diese Versuchsthiere innerhalb 24 Stunden 179 bis 233 bis 433 Grm. Zucker aus der Leber ausgeführt und in die allgemeine Circulation gebracht haben.
 6. Der Zucker wird (mindestens bei Fleischfressern) ausschliesslich aus den Eiweisskörpern der Nahrung gebildet.

Der allergrösste Theil des im verfütterten Fleische enthaltenen Kohlenstoffes muss für die Zuckerbildung verwerthet werden.
 7. Durch Ausschaltung der Leber nimmt der Zucker-gehalt im Blute stetig ab.
 8. Da der Zucker nicht ausgeschieden wird, muss er im Körper umgesetzt werden, diese Umsetzung findet im gesammten Circulationsgebiete, also im Gesamtkörper, statt.
 9. Die Zuckerbildung in der Leber und dessen Umsetzung im Blute oder in den von dem Blute durchströmten Organen bildet eine der wichtigsten Functionen des Stoffwechsels.
 10. Durch Unterbindung der vena cava im Bauchraume wird der Zuckergehalt des Carotisblutes sehr beträchtlich vermehrt, er ist so gross wie der des Lebervenenblutes. Die Ursache dieser merkwürdigen Erscheinung ist erst durch weitere Untersuchungen zu ermitteln.
-

IX.

Zur Umwandlung des Peptons durch die Leber.

(Pflüger's Archiv für Physiol. Bd. XXXVII. 1885.)

Ich habe in einer früheren Arbeit¹⁾ Versuche mitgetheilt, welche beweisen, dass die Leber die Eigenschaft besitzt, aus Pepton Zucker zu bilden. Bei Peptonfütterungen, bei Injection von Pepton in die Pfortader, sowie bei Einwirkung der ausgeschnittenen, durch arterielles Blut lebendig erhaltenen Leber auf Peptonlösungen wurde der Zuckergehalt der Leber beträchtlich gesteigert. Bei den Fütterungs- wie bei den Injectionsversuchen war der Zuckergehalt des Leberstückes, welches im Momente des Todes oder dem noch lebenden Thiere excidirt zur Untersuchung kam, zwei- bis dreimal grösser als in der Normalleber. In der mit Pepton in Berührung gewesenen, lebend erhaltenen Leber war der Zuckergehalt um 20 bis 70% grösser als in einem Parallelstücke derselben Leber, welche in gleicher Weise, nur ohne Zuthat von Pepton behandelt wurde.

Die Versuche waren so zahlreich und so verschiedenartig, das Zuckerplus lag soweit jenseits der möglichen Fehlergrenze, dass es keinem Zweifel unterliegen konnte, dass der Zucker auf Kosten des Pepton entstanden sei. Ich musste auf Grundlage dieser Versuche zu dem Schlusse gelangen, die Leber besitze die Fähigkeit, Pepton zu spalten, das neugebildete Kohlehydrat ist ein Product dieses Spaltungsprozesses. Bei der Spaltung des Peptons müssen unzweifelhaft auch Spaltungskörper entstehen, welche den Stickstoff des Peptons enthalten. In dem Maasse als die Kohlehydrate oder resp. der Zucker auf Kosten des Peptons vermehrt wurde, müssten auch die stickstoffhaltigen Umsetzungs-

1) Seegen, Pepton als Material für Zuckerbildung in der Leber. Dieses Archiv. Bd. XXVIII.

producte in der Leber vermehrt sein, und es war meine nächste Aufgabe zu ermitteln, ob eine solche Vermehrung wirklich vorhanden ist. Ich hatte mir nicht die Aufgabe gestellt, diesen Zersetzungsproducten selbst nachzugehen, sie darzustellen oder sie in ihren Eigenschaften zu charakterisiren. Es war für meine Zwecke vorerst gleichgültig, wie diese Spaltungskörper beschaffen sind, es sollte nur nachgewiesen werden, dass dieselben wirklich in grösserer Menge vorhanden sind, und dadurch der weitere Beweis erbracht werden, dass durch Einwirkung der Leber wirklich eine Spaltung des Peptons stattgefunden habe, dass also der neugebildete Zucker aus der Einwirkung der Leberzellen auf Pepton hervorgegangen sei. Es lag mir daher zunächst daran, zu ermitteln, ob nach Einwirkung der Leber auf Pepton, der alle die peptischen Zersetzungsproducte charakterisirende Bestandtheil, nämlich Stickstoff, in grösserer Menge vorhanden sei oder nicht.

Aber selbst bei dieser Beschränkung meiner Aufgabe waren die Schwierigkeiten, die sich den darauf gerichteten Untersuchungen entgegenstellten, unendlich grösser als jene, welche bei der Constatirung der Zuckerbildung aus 1em Pepton zu besiegen waren. Für die nach dieser Richtung angestellten Untersuchungen konnten drei verschiedene Versuchsformen benutzt werden und zwar Peptonfütterung, Peptoninjection und Einwirkung der lebendig erhaltenen Leber auf Pepton. Die beiden erstgenannten Versuchsformen, von denen zumal die erste sehr wichtig ist, weil sie den normalen Lebensvorgängen entspricht, konnten zum Nachweise von aus Pepton entstandenen stickstoffhaltigen Spaltungsproducten nicht benutzt werden. In Bezug auf den normalen Zuckergehalt der Leber war festgestellt, dass derselbe in sehr engen Grenzen schwanke. Ein dem lebenden Thiere oder unmittelbar nach dem Tode excidirtes Leberstück enthält circa 0,5% Zucker, und bei den verschiedensten Thiergattungen und Thierspecies schwankt der Zuckergehalt kaum um 0,1%. Die Ziffer 0,4—0,5% bildete den Ausgangspunkt für die Vergleichung, und es konnte ermittelt werden, ob bei Peptonfütterung oder Peptoninjection in die Pfortader der Zuckergehalt der Leber grösser sei als der Normalbestand. Dagegen scheinen die Stickstoffverbindungen in der Leber, mindestens wenn sie mit Rücksicht auf Stickstoffgehalt als Einheit betrachtet werden, in sehr beträchtlichen Grenzen zu schwanken. Eine Reihe zu diesem Zwecke angestellter Vorversuche, bei welchem die Fällung der Eiweisskörper nach gleicher Methode ausgeführt wurde, ergaben

weit auseinander liegende Ziffern über den Stickstoffgehalt der Leber. Die Differenzen lagen zwischen 0,164% — 0,42%. Und selbst bei Thieren derselben Species waren die Differenzen sehr beträchtlich. Während ich aus der Leber eines Hundes 0,164% N erhielt, ergab die Leber eines anderen Hundes 0,336% N. Fütterungsversuche waren also nicht zu benutzen, um den aus der Umwandlung des Peptons sich abspaltenden Stickstoff zu ermitteln. Aus demselben Grunde konnten auch Injectionsversuche nicht zum Ziel führen. Es erübrigten nur solche Versuchsformen, bei welchen an ein und derselben Leber der Stickstoffgehalt ohne und mit Zuführung von Pepton ermittelt werden konnte. Es sind dies 1. Durchblutungsversuche und 2. Einwirkung der durch arterielles Blut lebendig erhaltenen Leber auf Pepton. Bei den Durchblutungsversuchen wäre der Versuch so einzurichten gewesen, dass eine Blutportion untersucht worden wäre, nachdem die Durchleitung etwa 10—15 Minuten gedauert hatte, dass dann Pepton dem Blute zugesetzt würde und nach fortgesetzter längerer Durchleitung eine zweite Analyse einer Blutportion gemacht worden wäre. Aber die Erwägung lag nahe, dass das Blut, welches die Leber länger durchströmte, auch eine grössere Menge der in der Leber vorhandenen stickstoffhaltigen Umsetzungsproducte extrahirt habe. Ich wählte daher die 2. Versuchsform und führte sie in derselben Weise aus, wie ich dies früher zum Behufe der Ermittlung der Zuckerbildung aus Pepton gethan hatte. Es wurden von der Leber eines frisch getödteten Thieres (Hundes) zwei Stücke abgeschnitten, gewogen und sehr klein geschnitten. Die fein geschnittenen Stücke wurden in zwei Glaskolben gegeben, in jeden derselben 50—100 cem defibrinirtes Blut desselben Hundes gegossen, der in dem einen Kolben befindlichen Masse wurde eine Peptonlösung zugefügt, in den andern Kolben wurde ebensoviel Wasser zugefügt, als zur Lösung des Peptons erforderlich gewesen war. Die Kolben wurden mit Aspiratoren in Verbindung gesetzt und durch 3—5 Stunden Luft durchgeleitet. Darauf wurde aus jedem Kolben eine bestimmte Menge Blut genommen, die Abscheidung aller Eiweiss- oder eiweissartigen Körper bewerkstelligt, die zurückbleibende Lösung eingeeengt und in derselben der Stickstoff bestimmt. Die Stickstoffbestimmung geschah durch Verbrennung von Natronkalk in dem von mir und Schneider construirten Apparate und Titrirung der vorgelegten Schwefelsäure. Es ist zwar bekannt, dass die Stickstoffbestimmung nach Will-Varrentrapp nicht für alle Eiweiss-

derivate ausreiche; so hat Strecker gefunden, dass die Methode für Guanidin nicht genüge, Ritthausen und Kreusler fanden dasselbe für Leucin, für Kynurensäure erhielten Nowak und ich durch die Will-Varrentrapp'sche Stickstoffbestimmung wesentlich kleinere Ziffern als durch die Kupferoxydbestimmung. Aber mir war es nicht darum zu thun, den absoluten Stickstoffgehalt aller in der Leber vorhandenen Umsetzungsproducte nachzuweisen, ich wollte nur ermitteln, ob bei Einwirkung der Leber auf Pepton die stickstoffhaltigen Umsetzungsproducte vermehrt seien. Für diese Differenzbestimmung war die Methode vollkommen ausreichend. Es ist denkbar, dass durch die gasvolumetrische Methode die Einwirkung der Leber auf Pepton noch mehr zum Ausdruck gekommen wäre, da es möglich, ja sogar wahrscheinlich ist, dass manche Umsetzungsproducte entstanden waren, deren Stickstoff nicht in Form von Ammoniak zur Erscheinung kam. Es musste darum um so wertvoller sein, wenn auch schon durch Natronkalkverbrennung ein Plus von Stickstoffderivaten in der Peptonleber nachgewiesen werden konnte.

Ehe aber an die Stickstoffbestimmung gegangen werden konnte, war es nöthig, die möglichst vollständige Isolirung der Spaltungskörper herbeizuführen.

Es war nun die nächste Frage, welche Methode anzuwenden sei, um nicht bloss die Albuminate zur Gerinnung zu bringen, sondern auch um jede Spur von Pepton aus dem Blute zu entfernen, denn es ist selbstverständlich, dass wenn die Vorbedingung nicht vollständig gelungen ist, an eine Vergleichung des Stickstoffbestandes beider Blutarten nicht gedacht werden kann, da ein etwaiges Plus in dem mit Pepton in Berührung gewesenen Blute auf Rechnung des zurückgehaltenen Peptons gesetzt werden müsste.

Ich versuchte zunächst die von J. Munk angegebene und in neuester Zeit von v. Schroeder in einzelnen Details modificirte Methode, welche von den beiden Forschern zur Bestimmung des Harnstoffgehaltes des Blutes der durchbluteten Leber benutzt wurde. Diese Methode besteht darin, dass das Blut mit reichlichem Ueberschuss von Alkohol versetzt, durch etwa 18 Stunden stehen gelassen wird; der Alkohol wird abfiltrirt, der Rückstand nochmals mit Alkohol ausgewaschen, abgepresst, die Filtrate auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Alkohol erschöpft, der Alkohol verdunstet und der Rückstand in warmem Wasser aufgenommen, die trübe Flüssigkeit, die sehr

schwer filtrirt, wird mit Alaun und Barytwasser geklärt, und in dieser geklärten Flüssigkeit wird der Harnstoff durch salpetersaures Quecksilberoxyd gefällt. Der Quecksilberharnstoffniederschlag wird im Wasser vertheilt, durch SH_2 zerlegt und in dem Filtrate der Harnstoff nach Bunsen bestimmt. Für mich war nun zunächst die Frage, ob durch die Fällung durch absol. Alkohol das Pepton vollständig ausgeschieden wurde.

Ich habe in 100 ccm defibr. Blut 1,5 Grm. Pepton, welches in etwas Wasser gelöst war, eingetragen, 500 ccm absol. Alkohol hinzu gefügt; nach 15 Stunden wurde abfiltrirt, das Filtrat zur Trockene eingedampft, der Rückstand in etwas warmem Wasser aufgenommen. Die Lösung schmutzig braungelb, giebt deutliche Biuretreaction. Ich setzte nochmals absol. Alkohol in grosser Menge hinzu, eingedampft, Rückstand in warmem Wasser gelöst, giebt abermals Biuretreaction. Das Pepton war also aus dem Blute durch Alkohol nicht vollständig gefällt. In einem zweiten Versuche wurde 1 Grm. Pepton in 5 ccm heissem Wasser gelöst, 100 ccm absol. Alkohol zugesetzt, filtrirt, das Filtrat I ohne Einengung giebt deutlichste Biuretreaction (roth-violett). Zur Trockene eingedampft, der Rückstand in etwas Wasser gelöst, eclatante Biuretreaction (violett). Eingedampft, Rückstand mit absol. Alkohol übergossen (für eine Weile auf die Platte eines warmen Wasserbades gestellt), filtrirt, das Filtrat II giebt eine schöne Biuretreaction, zur Trockene eingedampft, abermals durch absol. Alkohol extrahirt, filtrirt, Filtrat III giebt auch Biuretreaction (rosa) wie II.

Ich wollte nun zunächst sehen, ob die Alkoholextraction benutzt werden könnte, um in dem Extracte den Harnstoff zu bestimmen, oder ob das im Filtrat zurückgebliebene Pepton auch diese Bestimmung beeinflusse.

Es werden einer wässerigen Peptonlösung 100 ccm defibrinirtes Blut hinzugefügt, das Pepton durch 500 ccm absolutem Alkohol gefällt, das Filtrat wurde im Becherglase bei $65-68^\circ$ zur Trockene eingedampft, der Rest mit heissem Wasser aufgenommen, die sehr trübe Flüssigkeit wurde geklärt und dann filtrirt, das Filtrat gab die schönste Biuretreaction. Das alkalisch gemachte Filtrat wurde durch salpetersaures Quecksilberoxyd gefällt. Der ausgewaschene Niederschlag in Wasser aufgenommen, mit SH behandelt, das Filtrat gab Biuretreaction.

In einem Controlversuche, in welchem eine schwache Peptonlösung direct mit salpetersaurem Quecksilberoxyd behandelt wurde,

trat eine reiche Fällung ein, der Niederschlag durch SH zerlegt, das Filtrat nach Verjagung des SH eingengt, giebt eclatante Biuretreaction.

Die Harnstoffbestimmung nach Liebig ist also im Alkohol-extracte einer Mischung, welche Pepton enthält, nicht fehlerfrei auszuführen, und auch die indirecte Bestimmung durch Feststellung des N-Gehaltes wird durch das mitgefällte und in Lösung übergegangene Pepton tangirt. Nun war es noch denkbar, dass der Harnstoff sich nach der Bunsen'schen Methode fehlerfrei bestimmen lasse, dass nämlich das Pepton nicht durch die Einwirkung von Baryt zersetzt werde.

In einem directen Versuche wurde eine schwache Peptonlösung mit ammon. Chlorbariumlösung versetzt, das Filtrat in einer zugeschmolzenen Röhre im Luftbade bei 160° durch 12 Stunden erhitzt. Beim Oeffnen der Röhre war an der Wand ein weisser Niederschlag, der mit CLH brauste. Pepton war also durch die Einwirkung von Baryt zersetzt und CO_2 gebildet.

Wollte ich also Pepton vollständig aus dem zu behandelnden Blute ausscheiden, dann war es am gerathensten, die von Hofmeister und Schmidt-Mülheim empfohlene Methode anzuwenden. Das Blut wurde zuerst mit essigsaurem Natron und Eisenchlorid behandelt und dadurch die Albuminate gefällt, in dem eingengten Filtrate wurde nach Ansäuerung mit CLH durch Phosphorwolframsäure das Pepton ausgeschieden. Es ist dabei zu bemerken, dass die Flüssigkeit sehr sauer sein muss, sonst bewirkt die Phosphorwolframsäure keine vollständige Fällung. Der Niederschlag muss durch SO_3 -haltiges Wasser gewaschen werden, da er sonst gelöst wird. Das Waschwasser wird mit dem Filtrate vereinigt und auf ein kleines Volumen eingengt, die eingengte Flüssigkeit hat einen Stich ins Violette. Das Filtrat wurde dann zur N-Bestimmung benutzt.

Die Fällung durch Alkohol war, wie die früheren Versuche lehrten, nicht genügend, um das Pepton bis auf die letzte Spur zu entfernen; aber es schien doch nicht unwichtig, zu erfahren, ob die zurückgebliebene Peptonmenge beträchtlich genug sei, um die Stickstoffbestimmung wesentlich zu beeinflussen. Die Biuretreaction ist nämlich in so hohem Grade empfindlich, dass es denkbar war, sie könne noch recht deutlich auftreten, ohne dass eine die Stickstoffbestimmung wesentlich tangirende Peptonmenge vorhanden sei.

Um darüber in's Klare zu kommen, wurden 5 Grm. Pepton in Wasser gelöst, in 300 Grm. defibrinirtes Blut eingetragen.

a) 100 Grm. mit 500 Grm. absol. Alkohol versetzt, nach 18 Stunden filtrirt, Niederschlag zweimal mit Alkohol gewaschen, abgepresst, das Filtrat zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit warmem Wasser aufgenommen, die Lösung auf 25 Ccm. gebracht, ist sehr trübe, giebt Biuretreaction. Die Flüssigkeit filtrirt, sie filtrirt sehr schwer, von dem Filtrate 10 Ccm. mit Natronkalk verbrannt.

Für 100 Ccm. SO_3 verbraucht 7,6 Ccm. Natronkalk, also in 100 Ccm. Blut 0,084 Grm. N.

Der Rest der Flüssigkeit, der nicht filtriren wollte, wurde mit Aether geschüttelt, nach 24 Stunden wurde die Flüssigkeit vom Aether abgelassen, sie war ganz klar, gelblich und gab eclatante Biuretreaction. Auf dem Aether lag eine weisse, krümlige Masse, welche die Pelouze'sche Stickstoffreaction in sehr ausgesprochener Weise gab.

b) 200 Ccm. des peptonisirten Blutes wurden nach Schmidt-Mühlheim behandelt, das Filtrat gab Biuretreaction. Es wurde auf 50 Ccm. eingengt, davon 20 Ccm. mit CLH angesäuert und Phosphorwolframsäure hinzugesetzt; es entstand eine reiche Fällung, das mit dem Waschwasser vereinigte, auf 30 Ccm. eingengte Filtrat ist röthlich violett, giebt keine Biuretreaction.

10 Ccm. mit Natronkalk geglüht, für 10 Ccm. SO_3 wurden verbraucht 9,4 Ccm. Natronlauge, also in 100 Grm. Blut 0,031 Grm. N.

Die Differenz war also eine sehr beträchtliche; es war im Alkoholextracte eine bemerkenswerthe Menge Pepton zurückgeblieben, welche beim Verbrennen mit Natronkalk N gab.

Ich schritt nach all diesen Voruntersuchungen zum eigentlichen Gegenstand meiner Untersuchung und lasse die gewonnenen Resultate nachstehend folgen.

Versuch I.

Hund 3500 Grm. schwer. Es war demselben zum Behufe eines anderen Versuches Pepton in die Carotis eingespritzt worden. Dem eben getödteten Thiere wurde Blut entnommen und defibrinirt und ein Theil der Leber excidirt.

Es wurden zwei Leberstücke, jedes zu 50 Grm., klein geschnitten:

- a. 50 Grm. Leber, 100 Ccm. Blut, 3,2 Grm. Pepton in 30 Ccm. Wasser,
- b. 50 Grm. Leber, 100 Ccm. Blut, 30 Ccm. Wasser ohne Pepton.

Die beiden Kolben, in welchen sich die Mischungen a und b befanden, wurden mit Aspiratoren verbunden, und die Luft durch drei Stunden durchgeleitet.

ad a. Es wurden 52 Ccm. Blut in Arbeit genommen, zuerst die Eiweisskörper gefällt mittelst essigsäuren Eisens, die Filtrate wurden auf 52 Ccm. eingengt und 26 Ccm. mit Phosphorwolframsäure behandelt. Filtrate und Waschwasser auf 31 Ccm. eingengt, keine Spur einer Blutreaction.

5 Ccm. mit Natronkalk geglüht,

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9,1 Ccm. Natronlauge = 0,0126 Grm. N,
in 100 Ccm. Blut sind vorhanden **0,300** Grm. N.

ad b. Es wurden gleichfalls 52 Ccm. des rothen Blutes mit essigsaurem Eisen behandelt, die Filtrate auf 42 Ccm. eingengt.

10 Ccm. mit Natronkalk geglüht,

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9 Ccm. Natronlauge = 0,014 Mgr. N, = 0,058 Grm. p. toto, in 100 Ccm. Blut sind enthalten
0,113 Grm. N.

Versuch II.

Einem 9 Kgr. schweren Hunde, der durch Cyankali getödtet wurde, wurden nach der Tödtung zwei Stücke Leber zu je 50 Grm. excidirt.

a. 50 Grm. Leber, 100 Ccm. Blut, 3 Grm. Pepton in 10 Ccm. Wasser,

b. 50 Grm. Leber, 100 Ccm. Blut, 10 Ccm. Wasser.

Beide wurden durch 5 Stunden mit den Aspiratoren verbunden.

ad a. 25 Ccm. des schönsten rothen Blutes zuerst mit essigsaurem Eisen und dann mit Phosphorwolframsäure behandelt, das Filtrat schliesslich auf 47 Ccm. eingengt.

10 Ccm. mit Natronkalk geglüht,

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9,6 Ccm. Natronlauge = 0,026 Grm. N,
in 25 Ccm. Blut, für 100 Ccm. Blut **0,105** Grm. N.

ad b. 25 Ccm. in ganz gleicher Weise wie a behandelt und zerlegt, auf 30 Ccm. eingengt.

10 Ccm. mit Natronkalk verbrannt,

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9,7 Ccm. Natronlauge = 0,0126 p. t.
in 100 Ccm. Blut **0,0504** N.

Versuch III.

Einem 8 Kilo schweren, durch Kopfab schneiden getödteten Hunde zwei Stücke Leber zu 70 Grm. ausgeschnitten.

a. 70 Grm. Leber, 100 Ccm. Blut, 3 Grm. Pepton in 10 Ccm. Wasser,

b. 70 Grm. Leber, 100 Ccm. Blut, 10 Ccm. Wasser.

Beide Kolben waren $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode des Thieres mit den Aspiratoren verbunden, die Luft wurde durch drei Stunden durchgeleitet.

ad a. 25 Ccm. Blut enteiweisst durch essigsaures Eisen, das Pepton durch Phosphorwolframsäure ausgeschieden, auf 33 Ccm. eingengt.

10 Ccm. mit Natronkalk geglüht,

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9,5 Ccm. Natronlauge = 0,23 p. t.
für 100 Ccm. Blut **0,092** Grm. N.

ad b. 25 Ccm. Blut ganz gleich wie a behandelt¹⁾, schliesslich Filtrate auf 26 Ccm. eingengt.

10 Ccm. mit Natronkalk geglüht.

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9,7 Ccm. Natronlauge = 0,011 p. t.

für 100 Ccm. Blut **0,043** Grm. N.

Versuch IV.

Einem 10 Kgr. schweren Hund durch Verbluten getödtet, Blut defibrinirt, zwei Leberstücke zu je 50 Grm. ausgeschnitten.

a. 50 Grm. Leber, 100 Ccm. Blut, 3,6 Grm. Pepton in 65 Ccm. Wasser gelöst.

b. 50 Grm. Leber, 100 Ccm. Blut, 65 Ccm. Wasser ohne Pepton.

Die Flaschen, in welchen die Mischungen waren, mit den Aspiratoren verbunden, durch 20 Stunden Luft durchgeleitet.

ad a. Zuerst durch Eisenchlorid und essigsäures Natron gefällt, Essigsäure und Blutlaugensalz geben keine Spur einer Trübung, eingengt, sehr stark angesäuert und Phosphorwolframsäure zugesetzt, Filtrat eingengt, Säure abgestumpft auf 60 Ccm. eingengt.

10 Ccm. mit Natronkalk verbrannt,

für 20 Ccm. SO_3 verbraucht 18,5 Ccm. Natronlauge = 0,126
= **0,252** % N.

ab b. In gleicher Weise behandelt auf 37 Ccm. eingengt.

10 Ccm. mit Natronlauge geglüht,

für 20 Ccm. SO_3 verbraucht 18,9 = 0,0154 Grm. = **0,114** % N.

Versuch V.

Hund, 5 Kgr., dem sterbenden Thiere Leber ausgeschnitten, auf der Fleischmaschine zerkleinert, von dem Leberbrei je 50 Grm. genommen.

a. 50 Grm. Leber, 100 Ccm. defibrinirtes Blut, 3,8 Grm. Pepton in 30 Ccm. Wasser gelöst,

b. 50 Grm. Leber, 100 Grm. Blut, 30 Ccm. Wasser.

$\frac{1}{2}$ Stunde nach Tödtung des Thieres wurden die Flaschen mit den Aspiratoren verbunden, durch 22 Stunden Luft durchgeleitet; ich hatte, weil der Leberbrei die Mündung der hinabreichenden Glasröhre zu verschliessen drohte, dieselben unmittelbar oberhalb des Breis ausmünden lassen, ich bemerkte beim Schlusse des Versuches, dass das über dem Leberbrei stehende Blut viel heller war als dieser selbst.

Ich hatte, um wieder einmal die Wirkungen der beiden Fällungsmethoden zu vergleichen, sowohl von a und b je 50 Ccm. Blut durch essigsäures Eisen und Phosphorwolframsäure und je 25 Ccm. Blut durch 500 Ccm. absoluten

1) Ich hatte in den Versuchen II und III auch das nicht mit Pepton versetzte Blut mit Phosphorwolframsäure behandelt, weil ich mich überzeugt hatte, dass in manchen Blutarten (speciell bei reichlich gefütterten Thieren) das mit Eisenchlorid behandelte Blut noch eine Biuretreaction giebt.

Alkohol gefällt. Das nach der ersten Methode behandelte Blut von a verunglückte durch Zufall und so können nur die Resultate, die nach der zweiten (Alkohol)-Methode erhalten wurden, verglichen werden.

ad a. 25 Ccm. mit 500 Ccm. absolutem Alkohol versetzt nach 24 Stunden filtrirt, ausgewaschen, zur Trockene verdampft, durch heisses Wasser aufgenommen, geklärt auf 52 Ccm. gebracht.

20 Ccm. mit Natronkalk gegläht.

für 20 Ccm. SO_3 verbraucht 18,5 Ccm. Natronlauge = 0,054 p. t.
= **0,216** % N.

ad b. In gleicher Weise mit Alkohol behandelt, letztes Filtrat auf 50 Ccm. eingeengt.

20 Ccm. mit Natronkalk verbrannt,

für 20 Ccm. SO_3 verbraucht 19 Ccm. Natronlauge = 0,035 p. t.
= **0,140** % N.

Versuch VI.

Hund, 8 Kilo, getödtet.

a. 100 Grm. Leber, 150 Ccm. defibrinirtes Blut, 3,8 Grm. Pepton in 40 Ccm. Wasser,

b. 100 Grm. Leber, 150 Ccm. Blut, 40 Ccm. Wasser durch 24 Stunden aspirirt.

Das Blut wurde nach beiden Methoden behandelt.

ad a. I. 50 Ccm. mit essigsauerm Eisen und Phosphorwolframsäure auf 57 Ccm. eingeengt.

10 Ccm. mit Natronkalk gegläht,

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9 Ccm. Natronlauge = 0,0798 p. t.
= **0,159** % N.

II. 25 Ccm. mit absolutem Alkohol, nach 24 Stunden filtrirt, gewaschen, zur Trockene eingedampft, in warmem Wasser aufgenommen, geklärt, Filtrat klar, dunkelbraun, keine Spur von Biuretreaction, auf 50 Ccm. eingeengt, davon wurden:

α . 20 Ccm. mit Natronkalk gegläht,

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 8,2 Ccm. Natronlauge = 0,062 Grm. p. t. = 0,250 % N.

β . 25 Ccm. durch salpetersaures Quecksilberoxyd gefällt, durch HS zerlegt, Barytwasser zugesetzt, Kohlensäure eingeleitet, eingeengt mit Natronkalk verbrannt,

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht Natronlauge 9,5 = 14 Mgr. p. t.
= 0,056 % N.

ad b. I. 50 Ccm. mit essigsauerm Eisen und Phosphorwolframsäure auf 50 Ccm. eingeengt.

10 Ccm. mit Natronkalk verbrannt.

für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9,5 Ccm. Natronlauge = 0,035 p. t.
= **0,070** % N.

II. 25 Ccm. mit absolutem Alkohol filtrirt, zur Trockene eingedampft, mit warmem Wasser aufgenommen, geklärt, Filtrat klar, lichtgelb, auf 50 Ccm. eingeengt

- α . 20 Ccm. mit Natronkalk gegläht.
für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9,2 Ccm. Natronlauge = 0,028 p. t.
= 0,112% N.
- β . 30 Ccm. mit salpetersaurem Quecksilberoxyd gefällt, Barytwasser bis zur schwach alkalischen Reaction zugesetzt, durch HS zerlegt, Barytwasser zugesetzt, CO_2 eingeleitet, filtrirt, eingengt, mit Natronkalk verbrannt,
für 10 Ccm. SO_3 verbraucht 9,6 Ccm. Natronlauge = 0,0093 Grm.
p. t. = 0,037% N.

Dieser Versuch lehrt abermals, dass die Fällung durch Eisenchlorid und Phosphorwolframsäure eine vollständigere ist als durch Alkohol. Da bei der Alkoholfällung in dem geklärten Filtrate keine Biuretreaction nachweisbar war, so kann man sich die erhaltenen Resultate nur so zurechtlegen, dass auch gewisse stickstoffhaltige Umsetzungsproducte durch Behandlung mit Phosphorwolframsäure gefällt werden, während sie bei der Behandlung mit Alkohol in Lösung bleiben. Aber nach einer wie nach der andern Methode ist das N-Verhältniss zwischen dem mit Pepton versetzt gewesenen Blute a und dem peptonfreien Blute b dasselbe, immer ist der gefundene Stickstoffgehalt bei a mehr als doppelt so gross als bei b. Durch salpetersaures Quecksilberoxyd wird von den stickstoffhaltigen Umsetzungsproducten nur der kleinere Theil gefällt, aber auch von diesen Producten enthält das Peptonblut um die Hälfte mehr als das peptonfreie Blut.

Die nachstehende kleine Tabelle enthält die gewonnenen Resultate zusammengefasst.

Versuchs- nummer.	Stickstoffgehalt in 100 ccm Blut in Grm.	
	ohne Pepton.	mit Pepton.
I	0,113	0,300
II	0,050	0,105
III	0,043	0,092
IV	0,114	0,252
V	0,140	0,216
VI	0,070	0,159

Es ist also ausnahmslos der Stickstoffgehalt in jenem Blute, welches mit Leber und Pepton durch längere Zeit in Berührung war, beträchtlich grösser, als in jenem Blute, welches mit Leber und ohne Pepton unter sonst gleichen Bedingungen beisammen war.

Der Stickstoff kann nur, da die Eiweisskörper und das Pepton

gänzlich abgeschieden waren, aus stickstoffhaltigen Zersetzungsproducten stammen. Es ist also zweifellos, dass unter der Einwirkung des durch Luftzufuhr arteriell erhaltenen Blutes die Leberzellen das Pepton spalten und aus demselben einerseits Zucker, anderseits stickstoffhaltige Umsetzungsproducte bilden.

Die hier mitgetheilte Arbeit war im Jahre 1883—1884 ausgeführt worden und ich hatte dieselbe mit der Ueberschrift „Vorläufige Mittheilung“ niedergeschrieben, liess sie dann unveröffentlicht, weil es mir nicht genügte, den Nachweis geliefert zu haben, dass unter der Einwirkung der Leber auf Pepton stickstoffhaltige Spaltungsproducte entstanden waren und ich abwarten wollte, bis es mir gelungen war, diese Producte selbst in ihrer Wesenheit zu fassen. Eine mir näher liegende Arbeit, die Auffindung der Quellen, aus welchen der Blutzucker stammt, hatte mich seitdem beschäftigt, und so blieb diese Arbeit liegen. Wenn ich sie jetzt in dem unfertigen Zustand veröffentliche, sehe ich mich dazu veranlasst, durch eine vor wenigen Wochen von Hofmeister¹⁾ erschienene Arbeit, in welcher er den Schluss, den ich aus meinen Versuchen²⁾ gezogen habe, „Pepton ist das Material, aus welchem die Leber Zucker zu bereiten im Stande ist“ als entschieden zu weit gehend bezeichnet. „Auch wenn man Methode und Anordnung der Versuche als zweckentsprechend gelten lässt“, so fährt er fort, „und nur die Versuchsergebnisse in Betracht zieht, so kann man nicht ohne logischen Sprung zu dem angeführten Schlusse kommen. Nur soviel kann man dann als streng bewiesen annehmen, dass die Anwesenheit von Pepton die Zuckerbildung in der Leber begünstigt. Dass dabei Pepton verschwindet, ist nicht unmöglich, geht aber aus keinem der angeführten Versuche hervor. Noch weniger ist dabei der Beweis erbracht, dass der neugebildete Zucker gerade aus dem hinzugebrachten Pepton entstanden ist. Ich glaube, dass sich Seegen's Versuchsergebnisse mit Vermeidung aller weitgehenden Hypothesen in dem Sinne deuten lassen, dass die Leberzellen, welchen an sich das Vermögen zukommt,

1) Hofmeister, Untersuchungen über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. XIX. Bd. 1. und 2. Heft.

2) l. c.

Zucker zu bilden, unter günstigen Ernährungsverhältnissen mehr davon liefern als unter minder günstigen, und dass die Peptonzufuhr irgendwie solche günstige Ernährungsbedingungen setzt. Ob dabei Pepton verbraucht wird oder nicht, bleibt, da genügende Versuche nicht vorliegen, eine offene Frage“. — Ich muss in Kürze die Aufeinanderfolge meiner Arbeiten darlegen, um nachzuweisen, dass der oben angeführte Schluss, zu dem ich gelangte, „kein logischer Sprung“ war. Ich hatte in einer frühern Arbeit nachgewiesen¹⁾, dass die Leber Zucker bilde, ohne dass der Glycogenbestand derselben alterirt werde, und war dadurch zu dem Schlusse gelangt, „dass der Leberzucker nicht, wie Bernard meinte, ausschliesslich aus Glycogen entsteht, sondern dass er unzweifelhaft auch aus anderem Materiale gebildet wird“. Mit Recht wurde gefordert, dass nachgewiesen werde, aus welchem Material der Zucker in der Leber gebildet werden kann. Ich zweifelte nicht, dass die Leber aus Eiweisskörpern der Nahrung Zucker bilden könne, da ich wiederholt die Erfahrung gemacht hatte, dass Diabetiker der schweren Form trotz ausschliesslicher Fleischkost Zuckermengen ausscheiden, die unendlich viel grösser sind, als der mit dem Fleische eingeführten Glycogenmenge entsprechen würde. Aber es war erforderlich, den Beweis zu liefern, dass auch die gesunde Leber aus Eiweisskörpern Zucker zu bereiten im Stande sei. Ich wählte Pepton für meine Versuche, weil durch die sehr wichtigen Arbeiten von Schmidt-Mühlheim festgestellt war, dass die als Nahrung eingeführten Eiweisskörper durch die Magenverdauung zum grossen Theil in Pepton übergeführt werden, dass also eigentlich Pepton das wichtigste stickstoffhaltige Nährmaterial bilde, und weil die Versuche von Plosz und Gyergyai, durch welche festgestellt wurde, dass das Lebervenenblut nur Spuren von Pepton enthalte, während das Blut der Mesenterialvenen einen grossen Peptongehalt hat, darauf hinwiesen, „dass die Leber eine Hauptstätte sei“, wo die Veränderungen des Peptons vor sich gingen.

Meine Versuche waren, wie früher erwähnt, dreifacher Art: Ernährungsversuche, Injectionsversuche und Einwirkung der frisch excidirten, durch arterielles Blut lebendig erhaltenen Leber auf Pepton. Alle ergaben einen weit jenseits einer möglichen Fehlergrenze vermehrten Zuckergehalt der Leber bei Peptonzufuhr. Bei

1) Seegen und Kratschmer, Ueber Zuckerbildung in der Leber. Dieses Archiv. Bd. XXII.

der dritten Art der Versuche war es möglich, durch Controlversuche zu vergleichen den Zuckergehalt der mit Pepton in Berührung gewesenen Leber mit jenem der unter gleichen Bedingungen mit Ausschluss von Pepton behandelten Leber. Bei diesen letztgenannten Versuchen konnten auch die Gesamtkohlehydrate der beiden Leberstücke bestimmt und ihre Mengen mit einander verglichen werden und da stellte es sich heraus, dass in der Peptonleber nicht blos der Zuckergehalt um 20—70 % grösser sei als in der Parallelleber, sondern dass auch der Bestand an Gesamtkohlehydraten beträchtlich grösser sei, dass dieser Mehrbestand zuweilen sogar grösser sei als der Zunahme von Leberzucker entspricht, dass es also wahrscheinlich ist, dass noch ein zweites, erst durch Säure unter starkem Drucke in Zucker umgewandeltes Kohlehydrat gebildet wurde. In jedem Falle war dadurch erwiesen, dass das Zuckerplus der Peptonleber nicht aus den in der Leber vorhandenen Kohlehydraten entstanden ist; es musste also unzweifelhaft die Zuckerbildung auf Kosten der Eiweisskörper von Statten gegangen sein.

Hofmeister giebt als streng bewiesen zu, dass die Anwesenheit von Pepton die Zuckerbildung in der Leber begünstigt, meint aber, es könnte dies auch so gedeutet werden, dass die Leberzellen, welchen an sich das Vermögen zukommt, Zucker zu bilden, unter günstigen Ernährungsverhältnissen mehr davon liefern, und dass die Peptonzufuhr solche günstige Ernährungsbedingungen setzt.

Es ist schon ein Gewinn, dass das Vermögen der Leber, Zucker zu bereiten, nicht mehr angezweifelt wird. Die Entdeckung Bernard's wurde so vielfach in Frage gestellt und in neuerer Zeit geradezu geleugnet, dass ich es als Verdienst beanspruchen muss, diese wichtige Leberfunction über alle Zweifel sicher gestellt zu haben. Ich hatte geglaubt, dass durch meine Arbeit über Zuckerbildung aus Pepton, welche zum ersten Male das Zuckerbildungsvermögen der Leber ad oculos demonstrierte, auch festgestellt worden war, dass diese Zuckerbildung durch Spaltung der Eiweisskörper vor sich gehe, denn da das eine Bildungsmaterial, die Kohlehydrate, durch die Zuckerbildung nicht abgenommen hatte, blieb ja nichts anderes übrig, als das zweite der Leber zugeführte Material, die Eiweisskörper, als die Zuckerquelle anzusehen. Da nun, wie es scheint, dieser einfache Schluss nicht als vollberechtigt angesehen wird, habe ich die vorstehende Arbeit mitgetheilt. Es wird durch dieselbe die Stickstoffvermehrung in der Peptonleber

nachgewiesen und dadurch festgestellt, dass mit der Zucker- vermehrung auch die Vermehrung der stickstoffhaltigen, krystall- nischen Umsetzungsproducte Hand in Hand geht, dass also durch die Leberwirkung eine Spaltung der Eiweisskörper stattgefunden haben muss, und dass diese also unzweifelhaft das Material für eine Zuckerbildung geliefert haben. Der „logische Sprung“ wird dadurch wesentlich kleiner, er besteht einfach darin, dass ich gerade die der Leber in grosser Menge zugeführten Eiweisskörper, das Pepton, als das Material für die Zuckerbildung ansehe. Den Beweiss dafür, ich gestehe es, habe ich nicht erbracht, und die Leber könnte statt aus Pepton ebensogut aus einem anderen Eiweisskörper den Zucker bereitet haben. Aber ich weiss nicht, wie ich es anstellen soll, diesen Beweis zu erbringen, und ich wäre Hofmeister, dem es gewiss nicht um Rechthaberei, sondern um Auffindung der Wahrheit zu thun ist, dankbar, wenn er mir sagen wollte, wie ich Methode und Versuchsanordnung einrichten sollte, damit sie zweckentsprechend seien, um den geforderten Nachweis zu liefern, dass der neugebildete Zucker gerade aus dem hinzu- gebrachten Pepton entstanden sei. Wollte ich z. B. nachweisen, dass die Peptonmenge verringert sei, würde dieses ja gar nichts beweisen. Hofmeister sagt selbst, es sei möglich, dass dabei (bei der Zuckerbildung) das Pepton verschwindet. Aber es verschwindet, weil es die Zuckerbildung begünstigt, weil es den Leber- zellen als Ernährungsmaterial diene. Nach meinem Ermessen ist es doch viel gewagter, das Verschwinden des Peptons in der dem Thiere excidirten und nur durch arterielles Blut lebensfähig er- haltenen Leber auf Ernährung dieser excidirten Leber zu deuten, als anzunehmen, dass das Pepton als Material gedient habe für die nachgewiesene Spaltung eines Eiweisskörpers in Zucker und in stick- stoffhaltige Producte.

Dass das Nahrungspepton überhaupt das Material für die nor- male Zuckerbildung abgebe, konnte ich aus meinen damaligen Ver- suchen nicht als bewiesen ansehen, ich sagte ausdrücklich ¹⁾, „durch meine Versuche ist es nur bewiesen, dass die Leber aus Pepton Zucker zu bilden im Stande ist. Pepton, das normale Umwand- lungsproduct der genossenen Eiweissstoffe, das Material für die Zuckerbildung ist reichlich vorhanden und es ist also denkbar, wenn auch lange noch nicht bewiesen, dass Pepton das Material

1) l. c.

für die Zuckerbildung in der Leber bildet“. Erst seitdem ich nachgewiesen, dass der Blutzucker aus der Leber stammt¹⁾ und annähernd die grosse Menge des dort gebildeten Zuckers festgestellt hatte, musste ich zu dem Schlusse gelangen, dass, mindestens bei Fleischfressern, der grösste Theil der eingeführten Eiweisskörper für die Zuckerbildung verwendet werden muss. Und da die Eiweisskörper der Nahrung zum grossen Theile im Magen in Pepton übergeführt werden, ist unzweifelhaft das Pepton wesentlich an der Zuckerbildung betheiligt. Nicht durch einen Sprung, sondern Schritt für Schritt und auf Grundlage zahlreicher Thatsachen, die sich eine nach der andern aus den angestellten Versuchsreihen entwickelten, bin ich zu dem Schlusse gelangt, dass die Aufgabe des Peptons, zum mindesten für Fleischfresser im Beharrungszustande, zum grossen Theile darin besteht, Zucker in der Leber zu bilden.

Hofmeister gelangt in seiner Arbeit zu dem Schlusse, dass das Pepton in der Darmschleimhaut aufgespeichert und dort durch geformte Elemente umgewandelt wird, mit diesen die Blutwellen durchzieht und an die verschiedensten Organe je nach Bedarf abgegeben wird. Es ist eine grossartige Conception, die Pepton-assimilation und ihre Vertheilung durch die weissen Blutkörperchen mit der Sauerstoffaufnahme und Abgabe durch die rothen Blutkörperchen parallel zu stellen. Leider fehlen noch die vollgültigen Beweise; diese gipfeln darin, dass mehrere Dünndarmstücke nach der Fütterung den Thieren ausgeschnitten, in 2 gleiche Längstheile getheilt wurden, ein Theil sogleich auf Pepton untersucht, der andere Theil nach $1\frac{1}{2}$ —3stündigem Verweilen in der feuchten Kammer bei 37° auf Pepton geprüft wurde; in den sofort untersuchten Darmstücken wurde Pepton gefunden, in den Darmstücken, die zwei bis drei Stunden in der feuchten Kammer gewesen, war weniger oder auch kein Pepton nachzuweisen. Könnten diese Resultate nicht so gedeutet werden, dass der lebende, in voller Fleischverdauung untersuchte Darm das Pepton, das ihn umgab, imbibirt enthielt, dass aber in der nach 2—3 Stunden untersuchten Darmschleimhaut das Pepton sich zersetzt hatte, da es noch nicht erwiesen ist, dass die Darmschleimhaut sich solange lebend und functionsfähig erhält. Ich beabsichtige durchaus nicht, die Mög-

1) Seegen, Zucker im Blute, seine Quelle und seine Bedeutung. Dieses Archiv. Bd. XXXIV.

lichkeit von Hofmeisters Hypothese anzuzweifeln; es ist ja unzweifelhaft, dass mindestens bei Organismen, die in der Entwicklung begriffen sind, oder bei Fleischaufspeicherung, das Eiweiss der Nahrung, also das Pepton, an alle Organe vertheilt, d. h. in irgend einer Form verfrachtet und abgegeben werden muss, aber das „Wie“ muss erst ermittelt werden. Hofmeister hält mir entgegen, es habe, was man über Synthesen und Spaltungen im Thierkörper erfahren habe, die Hoffnung zerstört, auf derart einfachen Wegen hinter das Geheimniss des Stoffwechsels zu kommen. Aber wie viel geheimnissvoller als Synthesen und Spaltungen ist das Wesen der Assimilation, dem man bis jetzt experimentell noch nicht in die Nähe zu kommen wagte. In Bezug auf die Form, in welcher Eiweisskörper resorbirt werden, werden, hat Schmidt-Mühlheim uns sichere Daten geschaffen, die mir, wie Hofmeister für unsere Anschauungen über die grosse Bedeutung des Peptons für den thierischen Haushalt zur Grundlage dienen. Für das schöne Gebäude der Peptonassimilation, welches Hofmeister darauf baut, wird er gewiss noch weitere solide Grundlagen schaffen.

X.

Ueber Zucker im Blute mit Rücksicht auf Ernährung.

(Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XXXVII. 1885.)

I.

Ich habe durch eine Reihe früher mitgetheilte Versuche¹⁾ es über jeden Zweifel festgestellt, dass der Blutzucker aus der Leber stammt. Ich hatte in diesen Versuchen jede Zuckereinfuhr von Aussen ausgeschlossen, und hatte Proben des in die Leber einströmenden und des aus der Leber ausströmenden Blutes durch zweckmässige Methoden aufs Sorgfältigste getrennt, gesammelt und untersucht und alle an 13 Thieren angestellten Versuche gaben ausnahmslos das Resultat, dass das aus der Leber strömende Blut beträchtlich reicher an Zucker ist als das in die Leber einströmende Blut.

In einer weiteren Reihe von Versuchen versuchte ich annähernd eine Vorstellung zu gewinnen über die Menge des innerhalb 24 Stunden aus der Leber ins Blut gelangten Zuckers. Die Messung des in einer Zeiteinheit aus der Pfortader ausströmenden Blutes bildete die Basis für die Bestimmung der Grösse der Blutdurchfuhr durch die Leber. Die Durchschnittsdifferenz zwischen dem Zuckergehalt des Pfortader- und dem des Lebervenenblutes gab annähernd die Ziffer für die Zuckermenge, mit welcher man das Blut in der Leber befrachtet annehmen konnte, und auf Grundlage dieser so gewonnenen Zahlen ergab sich, dass sie je nach dem Thiergewichte viele Hundert Grammes in 24 Stunden betragen könne und es war damit erwiesen, dass die Zuckerbildung in der Leber eine wichtige Function des Stoffwechsels sei.

Es ist nun die zunächst liegende Aufgabe zu ermitteln, aus

1) Seegen, Zucker im Blute, seine Quelle und seine Bedeutung. Dieses Archiv. Bd. XXXIV.

welchem Material der in der Leber gebildete Zucker entsteht. Bekanntlich galt, seit Bernard und Hensen das Glycogen in der Leber entdeckt haben, dieses ausschliesslich als der Körper, aus welchem der Zucker entstehe. Die Zuckerbildung ist nach Bernard das Product eines doppelten Mechanismus, der erste ist die Stärkebildung in der Leber, der zweite die Umwandlung dieser Stärke in Zucker. Die Umwandlung der Stärke ist eine Fermentwirkung, die ebenso gut ausserhalb des Thierkörpers zu bewerkstelligen ist. Die Glycogenbildung ist der eigentliche, der Leber inhaerirende und für die Zuckerausscheidung maassgebende Stoffwechselvorgang. Ich habe in einer Reihe von Arbeiten nachgewiesen, dass diese Auffassung von der Bedeutung des Glycogens nicht zutreffend ist. Schon die Natur des Leberzuckers spricht dagegen, dass seine Entstehung, wie Bernard annimmt, mit der Bildung des Stärkezuckers der Pflanze durch Diastase, identisch sei. Der Leberzucker ist ausschliesslich Traubenzucker, während der durch Diastase gebildete Zucker, in seinem Reduktionsvermögen und in seiner Wirkung auf den polarisirten Lichtstrahl verschieden, sehr wahrscheinlich Maltose ist. Einen der Maltose sehr nahestehenden Zucker erhält man auch, wenn man die isolirbaren Fermente, Diastase, Speichel und Pancreasextract auf Glycogen wirken lässt. Mit dieser Erfahrung, dass der Leberzucker von dem durch Fermente gebildeten Zucker verschieden sei, ist schon der Ansicht Bernard's, dass die Zuckerbildung in der Leber durch Einwirkung eines Fermentes auf das Glycogen entstehe, eine wichtige Stütze entzogen. Gegen eine Fermentwirkung zum Behufe der Zuckerbildung spricht ferner der Umstand, dass das Glycerin-leberextract, wie es nach Wittich's Vorgang von Bernard und Anderen dargestellt wurde, eine zwar minimale sacharificirende Wirkung besitzt, die allen Eiweisskörpern gemeinsam ist, dass dagegen ein spezifisches Leberferment, welches in seiner diastatischen Wirkung auch nur annähernd an die Wirkung der anderen diastatischen Fermente heranreichte, noch nie dargestellt wurde.

Wichtiger als diese indirecten Beweise waren die aus unsern Versuchen¹⁾ gewonnenen Erfahrungen, dass die Zuckerbildung in der dem Thiere excidirten Leber von 0,4% bis auf 3% wachsen kann, ohne dass der Glycogenbestand in der Leber die geringste

1) Seegen und Kratschmer, Ueber Zuckerbildung in der Leber. Dieses Archiv. Bd. XXII.

Abnahme erfährt. Damit war es unzweifelhaft festgestellt, dass die Zuckerbildung in der Leber auf Kosten eines anderen Bildungsmaterials stattfinden kann.

Es ist mir zunächst gelungen nachzuweisen, dass bei Peptonfütterungen, bei Peptoninjectionen, und beim Zusammenbringen von Leber¹⁾, die durch arterielles Blut lebend erhalten wird, mit Pepton die Zuckerbildung gesteigert wird, dass also die Leber im Stande ist, auf Kosten von Pepton Zucker zu bilden.

Durch diese Arbeiten war aber nur bewiesen, dass die Rolle, die dem Glycogen bei der Zuckerbildung in der Leber zugeschrieben wurde, keine solche Basis habe. Wir sahen Zuckerbildung vor sich gehen, ohne dass das Glycogen in seinem Bestande verringert wurde, und wir lernten durch das Experiment, dass die Leber die Fähigkeit besitzt, durch Spaltung eines Eiweisskörpers Zucker zu bilden. Damit ist aber die Frage nicht gelöst, in welcher Weise die Leber des lebenden Thieres den Zucker bereite. Weil die Möglichkeit für die Leber erwiesen ist, aus einem Albuminate Zucker zu bereiten, ist damit noch nicht bewiesen, dass die Albuminate wirklich das Material für diese Umsetzung abgeben. Weil das Glycogen nicht so labil ist, wie es nach Experimenten im Laboratorium den Anschein hat, ist damit nicht erwiesen, dass es nicht in langsamer Umwandlung den Blutzucker liefert, und wenn die Natur des Leber- und Blutzuckers dagegen spricht, dass derselbe durch ein der Diastase analog wirkendes Ferment entstanden sein könne, ist damit nur bewiesen, dass die bisherige Vorstellung über den Umwandlungsvorgang des Glycogens in Zucker eine irrige war, es ist aber nicht ausgeschlossen, dass die Umwandlung in einer andern noch nicht gekannten Weise, etwa durch eine schwache Säure zu Stande kommen und als Resultat Traubenzucker entstehen könne.

Ich stellte mir daher die Aufgabe, die Zuckerbildung in der Leber unter den verschiedensten Ernährungsvorgängen zu beobachten, in der Hoffnung, dass es dadurch möglich werden dürfte, zu ermitteln, aus welchem Materiale der in der Leber gebildete und ins Blut übergeführte Zucker stammt.

Ich habe vorerst die Zuckerbildung bei lang dauernden Hungerperioden und bei Einfuhr verschiedener Kohlehydrate unter-

1) Seegen, Pepton als Material für Zuckerbildung in der Leber. Dieses Archiv. Bd. XXVIII.

sucht, und werde in einer zweiten Reihe die Zuckerbildung unter dem Einflusse reicher Fleisch- und Fettnahrung folgen lassen. Alle Versuche wurden an lebenden Hunden ausgeführt, es wurde denselben, nachdem sie, ohne anaesthesirt zu sein, aufgebunden waren, zuerst Blut aus der Carotis nachher Blut aus der Pfortader und unmittelbar darauf Blut aus der Lebervene entnommen. Die Methode der Blutgewinnung habe ich in meiner früheren Arbeit über „Zucker im Blute“¹⁾ angegeben.

Die Blutgewinnung aus der Lebervene geschah nach doppelter Methode, entweder nach der etwas modificirten von v. Mering angegebenen Methode, Unterbindung der V. cava oberhalb der Einmündung der Nierenvene und unmittelbar über dem Zwerchfell, oder mittelst einer direct in eine Lebervene eingestossenen Canüle. Bei vielen der hier folgenden Versuche habe ich diese letzte Methode gewählt. Diese gelingt, wenn man erst Uebung erlangt hat, nahezu immer, man erhält das Lebervenenblut, ohne so tief eingreifende Operationen, wie es die Unterbindung der Vena cava ist, vornehmen zu müssen. Ich hatte, wie ich später auseinander setzen werde, doch allen Grund zur Besorgniss, dass das in einzelnen Versuchen aus der Lebervene nach der Unterbindungsmethode erhaltene Blut eine anomal grosse Zuckermenge enthalte, die nicht dem wirklichen Zuckergehalt des Blutes bei normalem Kreislauf entsprechen dürfte und glaube, dass die nach der andern Methode (die ich in der Tabelle mit „Canüle“ bezeichne) richtigere Resultate gegeben hat. Die Zuckerbestimmung geschah durch Ausfällung der Eiweisskörper mittelst essigsauen Eisens, und ich möchte diese Methode aufs Nachdrücklichste gegenüber jeder andern, speciell gegenüber der Eiweissfällung durch Alcohol, empfehlen. Die Ausführung ist eine sehr rasche. Die Blutflüssigkeit die zum Verarbeiten kommt, ist fast so klar wie eine wässerige Zuckerlösung, so dass wie in dieser die kleinste Zuckermenge bis 0,05 % quantitativ aufs Genaueste bestimmt werden kann. Nur darf man nicht zu grosse Blutquantitäten verarbeiten, ich nehme nie mehr als 50—60 Cem. damit die Coagula gut ausgepresst werden können.

Nachdem die Blutproben genommen waren, wurde ein Stück Leber, gewöhnlich 50 Grm., excidirt, rasch gewogen, in kochendes Wasser gegeben, das Decoct in früher mitgetheilte Weise ver-

1) Dieses Archiv. Bd. XXXIV.

arbeitet, in einem Theile des alkoholischen Extractes der Zucker bestimmt, ein anderer Theil in der geschlossenen Röhre mit verdünnter Salzsäure erhitzt und aus dem umgewandelten Zucker die Summe der Gesammtkohlehydrate berechnet.

Die Thiere wurden stets in meiner Gegenwart gefüttert. Die Hungerthiere waren eingeschlossen in einem etwa 80 Cm. langen, 50 Cm. breiten, auf vier Füßen stehenden Blechkasten, dessen Boden von allen vier Seiten nach der Mitte geneigt war. In der Mitte war eine runde Oeffnung, die in eine etwa 2 Cm. vom Boden reichende Röhre mündete, in welche der Harn abfloss und in einer unter der Röhre befindlichen grossen Porzellanschaale gesammelt wurde. Das Thier ruhte auf einem grossmachigen Drahtnetze, etwa 4—5 Cm. oberhalb des Bodens. An einer der Seiten war in einem festen Ring eingeschlossen ein eisernes Gefäss für Trinkwasser angebracht. Der Käfig wurde durch ein übergreifendes grossmaschiges Drahtnetz geschlossen. An einen Harnverlust war in einem solchen Käfig nicht zu denken.

A. Hungerversuche.

Ich habe acht Hungerversuche angestellt. Die Hungerperiode war von 6—10 Tagen, die Thiere bekamen innerhalb dieser Zeit nur Wasser nach Belieben. Das Thier, welches 10 Tage gehungert hatte, war zuletzt so schwach, dass es nur mühsam vom Käfig ins Laboratorium wankte. Bei 6 Hungerthieren wurde der Harn während der ganzen Periode oder während des grössten Theiles derselben gesammelt, und täglich der im Harn befindliche Stickstoff in dem von Seegen-Schneider angegebenen Apparate bestimmt. Der jetzt von mir benutzte Apparat hat die kleine Modification, dass das Verbindungsrohr der Will-Varrentrapp'schen Vorlage, welche die Normalschwefelsäure enthält, U-förmig gebogen ist und direct in die eine Oeffnung des durchbohrten, das Körbchen schliessenden Korkes gesteckt wird. Der Apparat ist dadurch sehr handsam, da die Röhrenverbindung wegfällt. Unerlässlich ist es, dass erstens das in der Sandkapelle befindliche Kölbchen so lange der Glühhitze ausgesetzt wird, bis jede Spur einer Gas- und Wasserdampfentwicklung aufgehört hat, und dass zweitens die Luftdurchleitung nach Schluss der Verbrennung lange geschieht, am besten etwa $\frac{1}{2}$ Stunde mittelst eines Aspirators. Unter diesen Cautelen ist die Zersetzung des Harns eine vollständige und tritt

aller Stickstoff in Form von Ammoniak über. Ich spreche nicht pro domo, wenn ich es beklage, dass diese Methode in neuester Zeit wieder angefochten und durch allerlei andere Methoden der Harnstoffbestimmung ersetzt wird. Die Methode ist darum so werthvoll, weil sie einfach, leicht ausführbar und gewiss nicht mit grösseren Fehlern behaftet ist als irgend eine der jetzt empfohlenen, oft sehr complicirten Harnstoffbestimmungen.

Ich theile nun einen der angestellten Versuche ausführlich nach meinem Protocoll mit, um die Art meines Vorgehens darzulegen. Eine detaillirte Schilderung aller Versuche wäre eine unnütze Wiederholung, und ich werde daher die bei jedem Versuche erlangten Resultate tabellarisch zusammenfassen.

Versuch VIII.

Hund, am 5./2. 85 gekauft, mit Fleisch gefüttert. Am 6./2. Morgens gewogen 10, 5 Kilo, in den Käfig gesperrt, erhielt 1000 Grm. Wasser.

Bis 9./2. in der Schaaale 180 Grm. Harn.

Am 10./2. in der Schaaale 100 Grm. Harn.

Am 11./2. kein Harn.

Am 12./2. in der Schaaale 120 Grm. Harn.

Getrunken hat das Thier innerhalb dieser Zeit 800 Ccm.

Nachdem das Thier herausgenommen war, wurde der Stall mit destillirtem Wasser ausgewaschen und der letzten Harnportion beigelegt.

Am 12./2. Körpergewicht 7,8 Kilo, Blase leer.

Von der gesammten auf Eis befindlichen sauren Harnmenge waren zweimal je zwei Stickstoffbestimmungen gemacht und zwar am 10./2. und am 12./2.

Am 10./2. Harnmenge 280 Ccm.

5 Ccm. Harn mit Natronkalk geglüht,

für 20 Ccm. Normalschwefelsäure verbraucht 8,6 Ccm. Natronlauge
= 3,19% N = 8,9 Grm. N.

Am 12./2. 120 Ccm. dunkler Harn + 150 Ccm. Waschwasser = 270 Ccm.

10 Ccm. mit Natronkalk geglüht,

für 20 Ccm. Normalschwefelsäure verbraucht 6 Ccm. Natronlauge
= 1,96% N = 5,2 Grm. N.

Also in Summa wurde während der ganzen Periode 14,1 Grm. N ausgeschieden.

Das Thier wurde aufgebunden; es wurden entnommen:

1) aus der Carotis 52 Ccm.

2) aus der Vena porta 31 Ccm.

3) aus der Vena hep. 41 Ccm.

mittels Canüle.

Alle drei mit Eisenchlorid und essigsauerm Natron behandelt; es wurde gefunden Zucker in Procent:

1) Carotisblut 0,148

2) Portablut 0,156

3) Lebervenenblut 0,200

Unmittelbar nach der Entnahme des Lebervenenblutes wurden 50 Grm. Leber excidirt, gekocht, verrieben, bis die letzte Abpressung weder Zucker- noch Glycogenreaction zeigte.

Das Decoct wurde auf 180 Ccm. eingeengt. Davon wurden:

- a. 50 Ccm. mit 500 Ccm. 93procentigem Alkohol gefällt, nach 24 Stunden filtrirt, gewaschen, abgedunstet, während des Abdunstens wiederholt Wasser nachgegossen und schliesslich mit Nachwaschen auf 50 Ccm. gebracht. Von den klaren Filtraten wurden für 1 Ccm. Culösung gebraucht im Mittel aus drei Proben 8 Ccm. = 0,450% Z.
- b. 10 Ccm. des Decocts wurden mit 2 Ccm. 10procentiger Salzsäure in die geschlossene Röhre gegeben und durch 10 Stunden in siedendem Wasserbade gehalten. Die Röhre wurde geöffnet und die darin enthaltene Flüssigkeit durch Auswaschen der Röhre auf 38 Ccm. gebracht und filtrirt. Die Flüssigkeit war bernsteingelb, klar, reducirt wunderschön wie eine reine Zuckerlösung, für 1 Ccm. Culösung wurde verbraucht im Mittel aus zwei Proben 4,6 Ccm. = 2.96%.

Ich fasse, um die Resultate übersichtlich zu machen und die wiederholte Aufzählung der in allen Versuchen gleichen Vorgänge zu vermeiden, alle aus den 8 Hungerversuchen erhaltenen Daten in nachstehender Tabelle zusammen.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Versuche sind:

1) Bei allen Hungerthieren ist das Lebervenenblut reicher an Zucker als das Pfortaderblut. Als Mittel meiner Versuche beträgt der Zuckergehalt der Pfortader 0,147 und der Lebervene 0,260, also nahezu die doppelte Menge, und wenn die beiden Versuche I und III ausgeschlossen werden, bei welchen vielleicht durch die Unterbindung d. v. cava eine anomal gesteigerte Zuckerbildung in der Leber auftrat, worauf auch die grosse Ziffer des Leberzuckers hinweist, steht noch immer dem Zuckergehalt der Pfortader von 0,147 der der Lebervene mit 0,213 gegenüber, also eine Vermehrung um 50%. Selbst in dem Versuche IV, der 10 Tage gedauert hatte und bei welchem das Thier nahezu sterbend war und bei welchem der Zucker im Carotisblute schon auf 0,108 und im Portablute unter 0,1 gesunken war, stieg die Zuckermenge des Lebervenenblutes auf 0,156, es waren also in der Leber mehr als 50% Zucker dazu gekommen. Die Zuckerbildung ist eine bis zum Inanitionstode fortdauernde Leberfunction.

2) Die Zuckerbildung während der Hungerperiode kann unmöglich auf Kosten von früher eingeführten und etwa im Körper in irgend einer Form aufgespeicherten Kohlehydraten stattfinden. Die Gesamtsumme des Glycogens ist in der Leber und in den Muskeln enthalten. Denken wir uns nun, die Leber des Versuchs-

Tabelle der Hungerversuche.

Versuchsnummer.	Versuchsdauer in Tagen.	Zuckergehalt in %.		Leberzucker in %.	Gesamtkohl- hydrate in %.	Körper- gewicht in Kilo.		Harn- menge.	Stickstoffgehalt des Gesammtharns.	Lebergewicht in Grm.	Anmerkung.
		Carotis- blut.	Pfort- ader- venen- blut.			An- fang.	Ende.				
I	6	0,144	0,133	0,350	2,0	12,2	10,7	—	—	294	Thier I erhielt täglich Wasser mit Fleischextract.
II	7	0,200	0,166	0,268	2,5	15,0	12,8	—	—	350	Thier II. Unterbindungen der v. cava erst nach Blutentnahme aus der Porta ausgeführt.
III	7	0,172	0,163	0,424	3,5	8,5	7,5	300 ¹⁾	11,7	180	1) Thier III. Aller Harn gesammelt. Innerhalb 5 Tagen etwa 100 Ccm. Harn, am vorletzten Tag 200 Ccm.
IV	7	0,200	0,171	0,279 ¹⁾	1,74	11,2	8,5	450 ²⁾	10,2	288	1) Thier IV. Durch Canüle, eingerissen.
V	9	0,140	0,132	0,215 ¹⁾	2,55	13,0	11,0	830 ²⁾	35,3	232	2) Thier IV. Letzte 6 Tage. 1) Thier V. Durch Canüle, in den Bauchraum geflossen,
VI	10	0,108	0,091	0,156 ¹⁾	0,7 ²⁾	19,8	16,2	1490 ³⁾	59,8	288	2) Thier V. Letzte 6 Tage. 1) Thier VI. Direct aus den Canüle.
VII	8	0,148	0,169	0,190 ¹⁾	5,4	12,8	10,5	1770 ²⁾	33,5	200	2) Thier VI. Keine Ausscheidung von Cuoxydul, grüngelbe Entfärbung. 3) Thier VI. In den letzten 5 Tagen.
VIII	7	0,148	0,156	0,200 ¹⁾	2,9	10,5	7,8	420 ²⁾	14,1	305	1) Thier VII. Direct aus Canüle. 2) Thier VII. 7 Tage. 1) Thier VIII. Direct aus Canüle.
Mittel aus allen Ver- suchen.		0,157	0,147	0,260							2) Thier VIII. Während der ganzen Hungerperiode.

thieres VI hätte beim Beginn des Hungerns 10% Glycogen enthalten, es ist dies nahezu die grösste Menge des nach Kohlehydratfütterung gefundenen Glycogengehaltes. Bei einer Lebergrösse von circa 300 Grm. würde der Glycogengehalt derselben 30 Grm. betragen. Dazu wäre auch zu rechnen der Glycogengehalt der Muskeln. Dieser schwankt nach O. Nasse in den einzelnen Muskelpartien des Hundes zwischen 0,7 bis 0,9%. Bei einem Thiere von 20 Kilo und dem Muskelbestand von 45% nach Voit würde dies 90 Grm. Glycogen im Maximum betragen. Nach Messungsversuchen, die ich ausgeführt habe und die in meiner Arbeit über Zucker im Blute früher mitgetheilt wurden, wird die Leber eines 10 Kilo schweren Thieres von 230 Liter Blut in 24 Stunden durchströmt und wenn die Zuckeraufnahme in der Leber auch nur 0,05% betragen würde, wäre die Zuckerausfuhr in 24 Stunden 115 Grm. Das gesammte Glycogen würde also eben ausreichen, um für etwa 24 Stunden genügendes Material für die Zuckerbildung zu liefern.

Es ist also zweifellos, dass das hungernde Thier aus seinem Organbestande das Material für die Zuckerbildung hergegeben hat.

3) Ich wollte sehen, ob das während der Hungerperiode umgesetzte Eiweis für die Zuckerbildung ausreiche, und ich habe zu diesem Zwecke bei einzelnen Versuchen den entweder während der ganzen Hungerperiode, oder während des grössten Theiles derselben ausgeschiedenen Harn gesammelt und in diesem den Stickstoff bestimmt. Ich wollte keine Stoffwechselversuche machen, ich habe also nicht die Blase täglich künstlich entleert, aber nach der oben gegebenen Schilderung meines Käfigs wird es klar, dass an einen Harnverlust nicht zu denken war. Interessant ist es zu sehen, wie ganz verschieden die Umsatzmengen des Eiweisses bei den einzelnen Thieren sind; die tägliche N-Ausscheidung beträgt bei dem Versuchsthier III etwa 1,7 Grm. per Tag und bei dem Versuchsthier VI nahezu 12 Grm. für den Tag. Die Harnausscheidung ist auch eine sehr wechselnde, an manchen Tagen fehlt der Harn ganz, dann kommt eine Harnfluth, es hängt dies möglicherweise damit zusammen, dass die Blase nicht gleichmässig entleert wird. Die höchste tägliche Stickstoffausscheidung des Versuches VI entspricht einer Umsetzung von circa 400 Grm. Fleisch, diese Fleischmenge enthält circa 53 Grm. C.; da ein Theil davon

zur Bildung von Harnstoff verwendet wird, bliebe noch genügend Kohlenstoff, um etwa 120 Grm. Zucker zu bilden. Bei einer Ausscheidung von nur 1,7—2 N per Tag würde dies einem Fleischumsatz von circa 50—60 Grm. per Tag entsprechen und der C.-gehalt dieses Fleisches wäre nur für die Bildung einer sehr geringen Zuckermenge ausreichend. Man hätte sich zu denken, dass entweder die Zuckerbildung in der Leber während des Hungerns eine sehr geringe ist, dass gleichzeitig die Blutströmungsgeschwindigkeit im Lebergebiere sehr herabgesetzt ist, und dass also trotz des percentisch beträchtlich vermehrten Zuckergehaltes des Lebervenenblutes doch nur eine geringe der Eiweissumsetzung entsprechende Zuckerausfuhr statt hat, oder wenn die Annahme einer wesentlichen Verringerung der Blutströmung sich nicht als richtig herausstellt, die Zuckerausfuhr aus der Leber also entsprechend dem einen gekannten Factor (der Vermehrung des Zuckers des Lebervenenblutes) beträchtlich ist, dann bliebe nur die Annahme übrig, dass auch die Umsetzung anderer nicht stickstoffhaltiger Organtheile und in erster Linie die Umsetzung des Fettes sich an der Zuckerbildung mit zu betheiligen hätte. Dies sei vorläufig nur angedeutet, vielleicht werden weitere Ernährungsversuche in diese Frage Licht bringen.

B. Stärkefütterung.

Die Thiere erhielten, nachdem ein oder mehrere Hungertage vorausgegangen waren, täglich 250 Grm. eines aus Reisstärke mit Wasser bereiteten Kuchens, der in einer mit Fett bestrichenen Form gebacken war. Diese 250 Grm. Kuchen entsprechen 150 Grm. Stärkemehl, der Rest war Wasser und eine Spur Fett. In den ersten drei Versuchen wurde das Lebervenenblut nach Unterbindung der Vena cava inf. entnommen, bei den anderen Versuchen wurde es direct aus der in eine Lebervene eingestossenen Canüle entleert. In zwei Versuchen wurde statt des Stärkekuchens ein Kartoffelkuchen aus Kartoffelmuss gegeben, die Tagesportion entsprach 150 Grm. Kartoffeln. Im letzten Versuche wurde ein Reiskuchen gegeben aus 150 Grm. weich gekochtem Reis. Die Verdauung des Stärkekuchens war eine ungemein langsame, nach 15 Stunden wurden in einem Versuche noch mehr als 100 Grm., fast die Hälfte der letzten Portion, im Magen gefunden. Alle

Versuche wurden ausgeführt während die Thiere in voller Verdauung waren, und es wurden bei den meisten noch Speisen im Magen und Zucker im Dünndarm nachgewiesen.

Nebenstehende Tabelle enthält die gewonnenen Daten.

Tabelle für Stärkefütterungsversuche.

Versuchsnummer.	Fütterungsdauer in Tagen.	Stunden zwischen Versuch u. letzter Fütterung.	Körpergewicht in Kilo		Leberzucker in %.	Gesamtkohlhydrate der Leber in %.	Zuckergehalt in %.		
			Anfangs.	Ende.			Carotisblut.	Pfortaderblut.	Lebervenenblut.
IX	4	19	11,8	—	1,0	5,34	0,152	0,158	0,409
X	6	22	13,5	13,0	0,8	5,28	0,149	0,123	0,215
XI	7	17	23,5	21,5	0,5	5,80	0,117	0,120	0,183
XII	7	3	10,5	11,8	1,3	5,30	0,129	0,120	0,346
XIII	5	7 ¹ / ₂	16,2	15,8	0,4	8,70	0,147	0,170	0,252
XIV	5	15	8,8	8,2	0,4	10,10	0,138	0,138	0,241
XV	6	3 ¹ / ₂	9,7	9,3	0,5	5,40	—	0,120	0,190
XVI	7	7	7,4	7,2	0,5	8,70	0,205	0,207	0,270
XVII	7	4	9,1	8,7	0,4	5,00	0,164	0,170	0,250
Mittel:							0,150	0,144	0,261

Als Resultat ergibt sich:

1) Das Lebervenenblut enthält wieder beträchtlich mehr Zucker als das Blut der Pfortader, die Differenz beträgt im Mittel 0,12 und, wenn die beiden Versuche I und IV nicht in Rechnung gezogen werden, weil die übergrosse Menge Zucker des Lebervenenblutes und der Leber auf eine wahrscheinlich durch zu lange Unterbindung der V. cava veranlasste anomal gesteigerte Zuckerproduction hinweisen, bleibt als Mittel 0,146 für Portablut und 0,228 für Lebervenenblut, also eine Vermehrung um 0,08, also um mehr als 60%.

2) Der Gehalt an Zucker in der Pfortader ist trotz der ausschliesslichen Stärkemehlnahrung im Mittel nicht grösser als bei den Hungerversuchen. Nur bei einzelnen Versuchen ist die Zuckermenge eine grössere, so bei der Reisfütterung und bei dem zweiten Kartoffelversuche, und doch habe ich bei vielen Versuchen beobachtet, dass sie in voller Verdauung ausgeführt wurden, dass im Magen noch Nahrung in Menge vorhanden war. Aber gerade die sehr geringe Zuckermenge, die im Dünndarm vorhanden ist, beweist, dass die Verdauung der Amylacea eine sehr allmähliche

ist, dem entsprechend ist gewiss auch die Zuckerresorption nur eine sehr allmähliche, und es kann diese darum in einer kleinen Portion Pfortaderblut kaum zum Ausdruck kommen.

3) Die Versuche beweisen aufs Entschiedenste, dass der Lebervenenzucker nicht direct vom Nahrungszucker herrührt, da ja sonst die Lebervene keine grössere Menge Zucker ausführen könnte, als die Einfuhr in die Leber beträgt. Die Menge müsste sogar entschieden geringer sein, weil unzweifelhaft ein Theil des zugeführten Zuckers zur Glycogenbildung verwendet wird.

Der Lebervenenzucker, zum Mindesten jener Bruchtheil, der in der Leber hinzugekommen, ist also unzweifelhaft auch in der Leber gebildet worden.

C. Zuckerfütterung.

Die nächsten Versuche waren mit Zuckerfütterung. Die Thiere erhielten, nachdem sie 48 Stunden gefastet hatten, täglich Morgens 100 Grm. Rohrzucker in Substanz, die meisten Thiere frassen diese Menge rasch in wenigen Minuten und bekamen nachher Wasser nach Belieben, in Versuch I wurde der Zucker in Wasser gelöst. Bei den drei letzten Versuchen waren die Thiere die ganze Zeit über im Käfig, der Harn wurde gesammelt und auf Zucker untersucht, die nebenstehende Tabelle enthält die gewonnenen Daten.

Die Resultate sind folgende:

1) Bei Zuckerfütterung ist der mittlere Zuckergehalt des Pfortaderblutes grösser als bei Hunger und Stärkekütterung. In einzelnen Versuchen und zwar wenn die Untersuchung 2—2½ Stunden nach der Fütterung stattfand, ist die Zuckereinfuhr durch die Pfortader am beträchtlichsten, der Zuckergehalt des Pfortaderblutes beträgt dann 0,2 bis 0,25%. Bei Thieren, welche 3 Stunden nach der Fütterung untersucht wurden, ist der Zuckergehalt des Pfortaderblutes schon beträchtlich geringer, und wenn die Untersuchung 4—4½ Stunden nach der Fütterung stattfand, ist der Zuckergehalt des Pfortaderblutes nicht grösser als in vielen Hungerversuchen, trotzdem im Magen und Dünndarm wie im Versuch XXIII noch Zucker vorhanden war. Die stärkste Zuckerresorption tritt in den ersten 2 Stunden auf, sie wird dann wesentlich geringer und die Zufuhr ist eine so allmähliche, dass sie in kleinen Blutportionen nicht zur Erscheinung kommt.

Tabelle der Zuckerfütterungsversuche.

Versuchsnummer.	Fütterungsdauer in Tagen.	Stunden zwi- schen Ver- such u. letzter Fütterung.	Zuckergehalt in %.			Leberzucker in %.	Gesamt- kohlehydrate der Leber in %.	Körper- gewicht in Kilo.	Ende.	Anmerkungen.
			Carotis- blut.	Pfort- ader- blut.	Leber- venen- blut.			An- fang.		
XVIII	6	2	0,156	0,200	0,299	0,53	7,5	9,5	8	Zucker in 50 Cem. Wasser gelöst. Nahrung 100 Grm. Zucker in Substanz. Im Magen etwas invertirter und viel Rohrzucker, in Summe 25 Grm. Zucker; im Dünndarm Zucker. In dem über Nacht gestandenen Magen- und Darminhalt kein Zucker nachzuweisen. Harn reducirt. Lebervenenblut durch Canüle. Im Magen invert- und Rohrzucker. Im Dün- darm kl. Mengen reducirender Zucker. Kein Rohrzucker. Canüle. Mageninhalt Abl. 10,70 rechs. Durch Reduction 0,3% Im Dünndarm nur Invertzucker. Ab- lenkung — 0,5. Canüle. Am letzten Tage Zucker in Wasser gelöst ge- nommen. Im Magen kl. Mengen Zucker, im Dünndarm 0,13% reducirender Zucker, mit Säure gekocht 0,43% Zucker. Blut durch Canüle.
XIX	4	2	0,180	0,250	0,359	0,69	9,8	7,8	7,6	
XX	5	4 $\frac{1}{4}$	0,161	0,136	0,250	0,57	11,2	8,4	8,1	
XXI	8	3	0,163	0,176	0,238	0,49	12,6	—	—	
XXII	6	2 $\frac{1}{2}$	0,169	0,209	0,196	0,33	8,3	9,2	8,3	
XXIII	7	4	—	0,144	0,250	—	—	—	—	
Mittel			0,165	0,186	0,265					

2) Auch bei ausschliesslicher Zuckernahrung ist das aus der Leber strömende Blut zuckerreicher als das in die Leber einströmende Blut. Unter den angestellten Versuchen ist nur ein einziger, bei welchem das zugeführte Blut etwas mehr Zucker enthielt als das ausgeführte. Aber alle die andern Versuche beweisen zur Genüge, dass mindestens ein Theil des Lebervenenzuckers in der Leber gebildet wurde.

3) Die Glycogenbildung ist bei Zuckerzufuhr eine sehr grosse. Der Glycogengehalt beträgt bei einzelnen Thieren 11—12%.

Ich habe in den Versuchen XIX und XX je 2 Leberstücke auf Zucker und Gesamtkohlehydrate untersucht und zwar war das erste Stück dem noch lebenden Thiere excidirt, das zweite 1—1½ Stunden später von der Leber abgeschnitten und untersucht. Die erhaltenen Resultate waren folgende:

No. des Versuchs.	Leberzucker		Gesamtkohlehydrate	
	sogleich	nach 1 Std.	sogleich	nach 1 Std.
XIX	0,69	2,2	9,8	12,8
XX	0,57	2,3	11,2	13,3

Diese Resultate stimmten mit den von mir und Kratschmer¹⁾ früher gefundenen, dass die Zuckerbildung in der dem Thiere excidirten Leber nicht auf Kosten des Glycogens stattfindet. Im Versuch XIX war die Zunahme der Gesamtkohlehydrate sogar grösser als der Zuckerzunahme entspricht.

4) Die Zuckerausscheidung im Harn bei Zuckerfütterung steht wohl mit der Zuckerbildung in der Leber in gar keinem Zusammenhange. Der Leberzucker ist bekanntlich Traubenzucker, während der ausgeschiedene Zucker Rohr- und Invertzucker ist. Derselbe ist ein kleiner Bruchtheil des eingeführten nicht assimilirten Zuckers.

D. Dextrinfütterung.

Ich habe einige Tage mit Zucker und Dextrin gefüttert und zwar wurde in zwei Versuchen je 80 Grm. Dextrin und Zucker in

1) l. c.

Form eines Breies gegeben, in einem dritten Versuche wurden dieselben Quantitäten in Form eines Kuchens verabreicht.

Die Thiere waren, als das Blut entnommen wurde, noch in voller Verdauung. Der Magen enthielt noch einen Theil der eingeführten Nahrung und im Dünndarm war Dextrin und Zucker vorhanden. Eigenthümlich war es, wie viel Galle dem Dünndarm-inhalte beigemischt war, derselbe war dunkelbraun und konnte durch noch so häufiges Filtriren durch Kohle nicht leicht erhalten werden. Für die directe Zuckerbestimmung verdünnte ich den Dünndarminhalt aufs 10fache und dann war die Titrirung sehr gut ausführbar. Zum Behufe der Umwandlung des etwa vorhandenen Dextrins in Zucker wurden 10 Ccm. der Dünndarm-flüssigkeit mit 2 Ccm. 10procentiger Salzsäure in der geschlossenen Röhre durch 6 Stunden im Wasserbade erhitzt, es hatte sich eine kleine schwarze Masse, die wie ein Stück Kohle aussah, ausgeschieden und die gesammte Flüssigkeit war sehr schön, klar, durchsichtig und lichtgelb geworden. Die nachstehende Tabelle giebt die erhaltenen Versuchsdaten.

Die Resultate dieser Versuche sind:

1) Bei keiner anderen Versuchsreihe ist das Portablut so reich an Zucker als bei Dextrinfütterung. Der Uebertritt des Zuckers aus den Darmcapillaren ist weit energischer als bei Stärkekütterung. Wahrscheinlich ist bei Stärkekütterung die Umwandlung in Zucker eine so langsame, dass in einer Zeiteinheit nur sehr kleine Mengen Zucker für die Resorption vorbereitet sind, während bei Dextrinfütterung ein reicheres Material für die Aufsaugung zur Verfügung steht und dadurch das Portablut reicher befrachtet ins Blut gelangt.

2) Aber auch bei Dextrinfütterung ist das Lebervenenblut zuckerreicher als das Portablut. Die Zunahme beträgt im Mittel 0,07 Grm. In einzelnen Versuchen tritt diese Zunahme in der Leber nur in minimalster Weise zu Tage, weil eben schon das zuführende Blut so zuckerreich ist. Die ziffermässigen Resultate meiner Versuche über Dextrinfütterungen stimmen mit denen, welche Bleile¹⁾ erhalten hat. In den Versuchen, bei welchen das Blut der Lebervene bei offener Vena cava inf. gesammelt war, fand er als mittleren procentischen Zuckergehalt für das Pfortaderblut 0,380 und für das Lebervenenblut 0,309, dagegen erhielt

1) Bleile, Ueber den Zuckergehalt des Blutes. Du Bois Archiv f. Physiologie. Jahrg. 1870.

Tabelle der Dextrinfütterungsversuche.

Versuchs- No.	Fütterungsdauer in Tagen.	Stunden zwi- schen Ver- such u. letzter Fütterung.	Zuckergehalt in %.		Leberzucker in %.	Kohle- hydrate] d. Leber in %.	Körper- gewicht.		Anmerkung.
			Carotis- blut.	Pfort- ader- blut.			An- fangs.	Ende.	
Zucker- und Dextrinfütterung.									
XXIV	5	3	0,162	0,264	—	—	20,6	19,2	Magen prall gefüllt. Inhalt reducirt stark. Kuchen sehr zäh, am Tage vor dem Versuch 360 Grm. in 2 Portionen, am Versuchs- tage 160 Grm., Mageninhalt auf 150 Cem., enthält 6,6 % Zucker, sehr stark rechts- drehend.
XXV	4	2½	0,185	0,320	1,0	11,0	10,9	11,0	
XXVI	5	3	0,128	0,192	0,8	13,2	8,6	8,4	
Dextrinkuchen.									
XXVII	5	4	0,230	0,258	—	7,0	16,0	15,6	Mageninhalt gering, stark sauer, 0,4 % Zucker, Lymphgefäße strotzend. Dünndarminhalt 1,7 % Zucker, mit CLH erhitzt 5 % Zucker.
Mittel:			0,176	0,256	0,320				

er in den vier Beobachtungen, bei welchen das Lebervenenblut möglichst rein nach v. Mering's Methode aufgefangen wurde, aus dem Portablut 0,285 und aus dem Lebervenenblut 0,334% Zucker. Mit Recht meint er, „man könne das Uebergewicht, welches der Zuckergehalt des aus der Portalvene aufgefangenen Blutes über dasjenige, welches aus der V. hepat. gewonnen wurde auf Beimischung von zuckerarmen Blute ableiten“. Nur besorgt er, dass der Zuckerreichtum, welchen das Lebervenenblut in der anderen Reihe bei geschlossener Vena cava aufzeigt, mit Störungen der Leber in Verbindung zu setzen sei, welche bedingt sind „durch die Handgriffe und deren Folgen, welche bei der Isolation der Lebervene in Anwendung kommen.“ Und während er selbst sagt, dass man mit Rücksicht auf die grossen Differenzen in den Mittelwerthen „im Unrecht wäre, veranlasst durch die oben erhobenen Zweifel, die Ergebnisse der letzten 6 Beobachtungen bei Seite zu legen,“ kommt er zu dem merkwürdigen Schlusse, „dass die Leber weder mehrend noch mindernd auf den von der Pfortader zugebrachten Zucker wirke“.

Die Zweifel, dass durch die Unterbindung der V. cava eine anomal gesteigerte Zuckerbildung in der Leber auftreten kann, sind, wie einige meiner Versuche lehren, nicht unberechtigt, aber aus meinen zahlreichen Versuchen geht hervor, dass das Lebervenenblut auch dann zuckerreicher ist, wenn es direct durch einen Einstich in die Vene selbst und ohne irgend eine mögliche Störung des Kreislaufes, und ohne vorhergehende störende Eingriffe gesammelt wird. Bleile's Versuche, d. h. jene, bei welchen das Lebervenenblut isolirt gesammelt wird, geben dasselbe Resultat, welches aus meinen Versuchen hervorgeht, dass auch bei Fütterung mit Kohlehydraten mehr Zucker aus der Leber ausströmt, als in dieselbe durch die Pfortader eingeführt wurde, dass also die Leber Zucker bildet.

3) Unter den Versuchen mit Dextrinzuckerfütterung finden wir den höchsten Glycogengehalt der Leber, dieser betrug bei einem Thiere mehr als 13%.

Alle aus meinen Ernährungsversuchen gewonnenen Mittelwerthe, in soweit sich dieselben auf Zuckerbildung beziehen, sind in der folgenden kleinen Tabelle zusammengefasst.

Tabelle der Mittelwerthe.

Versuchsform.	Blutzucker in % im			Gesamtkohlehydrate der Leber in %.
	Carotisblut.	Portalblut.	Leber- venenblut.	
Hunger	0,157	0,147	0,260	2,5
Stärkemehlnahrung	0,150	0,144	0,261	6,7
Zuckerfütterung	0,165	0,186	0,265	9,9
Dextrin- u. Zuckerfütterung	0,176	0,256	0,320	10,4

Die Ergebnisse der bis jetzt ausgeführten Fütterungsversuche sind folgende:

1) Das arterielle Blut hat bei Hunger wie bei Stärkemehlnahrung denselben Zuckergehalt wie bei Zucker- und Dextrinnahrung, und nur wenn das Carotisblut in den Stunden, in welchen die Zuckerresorption aus dem Darm am energischsten ist, gesammelt wird, findet man einen grösseren Zuckergehalt. Es stimmt dies auch mit der Erfahrung von Bleile, welcher den mit Dextrin gefütterten Thieren Carotisblut vor und nach der Fütterung entnahm, der Zuckergehalt war nach der Fütterung mässig grösser, aber das Ansteigen des Zuckergehaltes dauerte nur wenige Stunden und war in den späteren Verdauungsstunden nicht mehr nachweisbar.

2) Das Portalblut weist bei Hunger wie bei Stärkemehlnahrung denselben Zuckergehalt auf. Dagegen wächst der Zuckergehalt bei Zuckernahrung, und in noch höherem Maasse bei Zucker-Dextrinfutter. Es hängt diese Verschiedenheit in dem Einflusse der Kohlehydrate auf das Pfortaderblut mit der Verschiedenheit der Energie zusammen, mit welcher die einzelnen Kohlehydrate umgewandelt und resorbirt werden. Stärkemehlnahrung, insbesondere Stärkekuchen, wird sehr allmählig verdaut, noch nach 15 Stunden findet sich ein guter Theil der Nahrung im Magen, die Umwandlung in Zucker, und dem entsprechend die Resorption desselben vom Darne ist eine sehr allmähliche, der Uebertritt des Zuckers ins Portablut vertheilt sich auf so lange Zeit, dass derselbe in kleinen Blutportionen nicht ziffermässig nachzuweisen ist. Bei Zucker- und Dextrinnahrung ist der Uebertritt ins Blut ein rascher, es fällt schon auf die innerhalb der kleinsten Zeiteinheit einströmende Blutmenge eine beträchtliche und leicht wahrnehmbare Zuckereinfuhr.

3) Das Lebervenenblut enthält stets sowohl bei Hunger wie bei jeder Art von Kohlehydratfütterung einen grösseren Zuckergehalt als das Pfortaderblut. Die Differenz tritt am prägnantesten bei Hunger und Stärkemehlfütterung auf, sie ist im Mittel nahezu dieselbe. Nach einer langen auf 8—10 Tage ausgedehnten Hungerperiode wie bei reichster Einfuhr von Stärkemehlnahrung enthält das aus der Leber strömende Blut 60—80 Procente mehr Zucker als das in die Leber eintretende Blut. Bei Zucker- und Dextrinnahrung ist die Differenz ziffermässig geringer, ohne es in Wesenheit zu sein. Das Portablut führt bei diesen Ernährungsformen mehr Zucker in die Leber, ein Theil dieses Zuckers wird in Form von Glycogen deponirt, aber dieser Theil kommt bei dem Vergleiche zwischen dem Zuckergehalte des zu- und abströmenden Blutes in Rechnung und verringert dadurch scheinbar die Menge des in der Leber aufgenommenen Zuckers.

4) Die Zuckerbildung in der Leber ist kein Product des eingeführten Nahrungszuckers, sie ist von diesem ganz unabhängig. Für die Hungerperiode versteht es sich von selbst, dass der Zucker nicht aus Kohlehydraten stammen kann, da keine eingeführt werden, und, wie früher dargelegt wurde, auch die im Körper in Form von Glycogen angesammelten Kohlehydrate kaum für die Zuckerbildung eines Tages ausreichen. Aber auch bei der reichlichsten Zuckereinfuhr ist dieser an der Bildung des Leberzuckers unbetheiligt, da das Lebervenenblut immer mehr Zucker ausführt, als in die Leber eingeführt wurde. Wenn die Annahme Bernard's, die bisher Geltung hatte, richtig wäre, dass der Leberzucker durch Umwandlung des Glycogens entsteht, könnte das Lebervenenblut bei Fütterung von Kohlehydraten nie mehr Zucker ausführen, als mit Pfortaderblut eingeführt wird. Das Glycogen stammt bei Ernährung mit Kohlehydraten unzweifelhaft aus denselben, und zwar aus dem im Magen und Darm gebildeten, dort resorbirten und durch die Pfortader in die Leber gelangten Zucker. Für die Annahme, dass auch andere Kohlehydrate in bemerkenswerther Menge ins Portablut übergehen und dass diese in der Leber in Glycogen umgewandelt werden, fehlt jeder Beweis; ich hatte mehreremal Gelegenheit, mich zu überzeugen, dass das Portablut meiner Versuchsthiere bei Stärkemehlnahrung keine in Zucker umwandelbare Substanz führe, denn

ein Theil des zur Zuckerbestimmung vorbereiteten und mit Säure in der geschlossenen Röhre erhitzten Blutes gab keinen erhöhten Zuckergehalt. Bei reiner Zuckerfütterung muss das Glycogen unzweifelhaft aus dem eingeführten Zucker stammen. Würde dieses aus dem Pfortablutzucker gebildete Glycogen das Material für den Leberzucker geben, dann könnte das Lebervenenblut auch nicht ein Atom mehr Zucker ausführen als durch die Pfortader eingeführt wurde. Dieses Zuckerplus, um welches das ausgeführte Blut das eingeführte übertrifft, ist in der Leber gebildet und kann weder direct noch indirect aus dem Nahrungszucker abgeleitet werden.

Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass bei rascher Zuckerresorption auch ein Theil des resorbirten und durch die Pfortader zugeführten Zuckers unverändert in die Lebervene und von da ins Herz gelangt und zur Erhöhung des Zuckergehaltes des arteriellen Blutes beiträgt. Eine solche Steigerung des Zuckergehaltes findet statt bei Zufuhr reicher Zuckernahrung oder solcher Kohlehydrate, die sehr rasch in Zucker übergeführt werden, und sie ist nur während der Hochflut der Zuckerresorption vorhanden und sinkt rasch wieder ab. Die Zuckerbildung in der Leber und die Ausfuhr des in der Leber gebildeten Zuckers wird durch lange Inanition nicht unterbrochen und durch reiche Zufuhr von Kohlehydraten nicht gesteigert, sie ist eine vom Nahrungszucker ganz unabhängige ununterbrochen vor sich gehende Function des Stoffwechsels.

5) Die Glycogenbildung steht mit der Ernährung im innigsten Zusammenhange. Diese Thatsache wurde schon von vielen Forschern wie von Tscheringoff, Weiss, Pavy etc. festgestellt. Alle haben übereinstimmend erkannt, dass bei Hunger das Leberamylum allmählig verschwindet und dass bei Ernährung mit Kohlehydraten die Leber sehr glycogenreich ist. Durch meine Versuche wird diese Thatsache nur bestätigt. Aber zugleich erfahren wir, dass doch nur ein kleiner Bruchtheil der eingeführten Kohlehydrate in Form von Glycogen in der Leber angetroffen wird: der Gedanke, dass der eingeführte Zucker in Form von Glycogen aufgespeichert wird, ist durch diese Erfahrung ausgeschlossen. Es ist also nur denkbar, dass das Glycogen zu bestimmten Ernährungszwecken verwendet wird. Welcher Art diese sind, wissen wir nicht, wir können uns nur denken, dass es Stoffwechselvorgänge sein müssen,

die nicht zur Erhaltung des Individuums und dessen Leistungsfähigkeit nöthig sind, weil bei gewissen weit verbreiteten Ernährungsformen, wie bei Fleischfütterung, die Glycogenbildung eine sehr geringe ist. Wenn wir weiter im Auge haben, dass bei reichem Genusse von Kohlehydraten in der Nahrung Glycogenbildung und Fettansatz wesentlich vermehrt sind, ist es nicht ungerechtfertigt, an einen Zusammenhang dieser beiden Bildungsvorgänge zu denken.

XI.

Ueber Zucker im Blute mit Rücksicht auf Ernährung.

(Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XXXIX. 1886.)

II.

Ich hatte mir die Aufgabe gestellt, die Zuckerbildung in der Leber unter den verschiedensten Ernährungsbedingungen zu studiren, um dadurch Aufschluss zu erlangen über das Material, aus welchem die Leber Zucker bildet.

Ich habe einen Theil der zu diesem Zwecke angestellten Versuche veröffentlicht¹⁾. Es waren: 1) Hungerversuche, 2) Stärkefütterung-, 3) Zuckerfütterung- und 4) Dextrinfütterungsversuche.

Diese Versuche hatten zwei sehr wichtige Ergebnisse geliefert:

1) Die Hungerversuche lehrten, dass die Zuckerbildung in der Leber während einer langen Hungerperiode und nahezu bis zum Inanitionstode fort dauert, dass also der mit dem Lebervenenblut aus der Leber ausgeführte Zucker nicht von aussen stammt, sondern in der Leber selbst aus Organ- oder Blutbestandtheilen gebildet wird.

2) Die Stärkefütterung lehrte, dass der von aussen eingeführte Zucker an der Zuckerbildung in der Leber gänzlich unbetheiligt ist.

Meine nächsten Versuche hatten zum Zwecke, die Zuckerbildung bei ausschliesslicher Fleischfütterung und bei Fettfütterung zu studiren.

Die Versuche waren wie die früheren an Hunden angestellt. Die Blutentnahme und die Behandlung des Blutes wurden in der früher mitgetheilten Weise ausgeführt. Bei den späteren Versuchen speciell bei den Fettfütterungen, wurde das Lebervenenblut fast immer durch directen Einstich in eine Lebervene bei Abklemmung der vena cava gewonnen.

1) Dieses Archiv. Bd. XXXVII.

E. Fleischfütterung.

Die Thiere erhielten nach 24stündigem Hungern täglich 500 Grm. Fleisch, am Versuchstage 300 Grm. Zwei bis drei Stunden nach der Fütterung wurde der Versuch ausgeführt. Die nachstehende Tabelle giebt die gewonnenen Resultate.

Tabelle der Fleischfütterungsversuche.

Versuchsnummer.	Fütterungsdauer in Tagen.	Körpergewicht.		Zuckergehalt in %.			Anmerkung.
		Anf.	Ende.	Carotisblut.	Pfortaderblut.	Lebervenenblut.	
XXVIII	7	13,3	13,4	0,185	0,192	0,265	Canüle, Bauchhöhle.
XXIX	7	8,2	8,2	0,155	0,141	0,430	Unterbunden.
XXX	7	9,2	9,2	0,130	0,143	0,300	Unterbunden.
XXXI	8	9,5	9,9	0,161	0,110	0,230	Unterbunden.
XXXII	8	13,5	13,8	0,167	0,137	0,200	Canüle.
XXXIII	7	10,7	9,8	0,151	0,161	0,210	Canüle — Bauchhöhle.
XXXIV	7	13,0	12,7	0,137	0,101	0,230	Canüle.
XXXV	10	8,9	8,2	0,158	0,145	0,384	Canüle.
Mittel aus allen Versuchen				0,155	0,141	0,281	

Der Zuckergehalt des Lebervenenblutes ist doppelt so gross als der der Pfortader.

F. Fettfütterung.

Die letzte Versuchsreihe bestand in Fettfütterung. Die Thiere erhielten 200—250 Grm. Schweinefett (nicht ausgelassen) täglich. Das 1. und das 2. Versuchsthier erhielten 200 Grm. Fett, 100 Grm. Fleisch, alle die anderen 250 Grm. Fett und 50 Grm. Fleisch täglich. In den späteren Fütterungstagen wurde die Fleischration verringert und in den letzten 3—4 Tagen nur Fett gegeben. Am Versuchstage erhielt das Thier 3 Stunden vor dem Versuche 100 Grm. Fett und kein Fleisch.

Die drei letzten Versuchsthiere wurden in einem Käfig gehalten, dort gefüttert, aller Harn gesammelt, und in demselben wie in dem Wasser, mit welchem der Stall zuletzt ausgespült wurde, der Stickstoff bestimmt.

Die Lebern der Thiere kennzeichneten sich schon makrosko-

skopisch als exquisite Fettlebern. Bei einigen wurde der Fettgehalt bestimmt. Die getrocknete und gepulverte Leber wurde in einem Soxhlet'schen Extractionsapparate bis zur vollständigen Erschöpfung mit Aether extrahirt, was oft 48 Stunden dauerte, der Aether abgedampft und die zurückgebliebene braungelbe, bei niederer Temperatur vollständig erstarrende Masse gewogen.

Das Blut der Lebervene wurde bei allen Hungerversuchen ausnahmslos aus der in eine Lebervene eingestossenen Canüle bei abgeklemmter v. vava gewonnen.

Tabelle der Fettfütterung.

Versuchsnummer.	Fütterungsdauer.	Körpergewicht.		Blutzucker in %.			Leberzucker.	Gesamtkohlhydrate der Leber.	Fettgehalt der Leber.	Harnmenge in Ccm.	N-gehalt des Harns in Grm.
		Anf.	Ende.	Carotis.	Porta.	v. hep.					
XXXVI	7	10,4	10,6	0,115	0,104	0,202	—	—	—	—	—
XXXVII	8	11,0	11,4	0,117	0,128	0,230	1,1	2,4	—	—	—
XXXVIII	7	11,5	10,0	0,155	0,129	0,222	0,9	1,7	—	—	—
XXXIX	10	15,0	15,8	0,150	0,109	0,210	1,1	2,3	—	—	—
XXXX	12	10,0	9,8	0,100	0,100	0,156	0,5	0,9	17 %	—	—
XXXXI	9	15,8	15,6	0,115	0,120	0,270	1,0	2,1	11 „	1800	13,8
XXXXII	7	13,8	11,6	0,125	0,111	0,256	1,0	2,0	10,9 „	1310	14,6
XXXXIII	9	11,7	11,5	0,150	0,114	0,196	—	—	26 „	950	15,0
Mittel aus allen Versuchen				0,128	0,114	0,217					

Die 2 letzten Columnen, Harnmenge und Stickstoffgehalt des Harns, geben die während der ganzen Fütterungsperiode ausgeschiedene Harnmenge und die aus den einzelnen Analysen summirte Stickstoffmenge.

Der Fettgehalt der Leber bezieht sich auf die frische feuchte Leber. Ich habe im Versuche XXXIII den Wassergehalt der Leber bestimmt. In 30 Grm. Leber waren 18 Grm. Wasser enthalten, also ca. 60%. Dieselbe Lebermenge enthielt 7,82 Grm. Fett, es ist dies für die trockene Leber berechnet 65% Fett. Die Normalleber des Menschen (nach Bibra's Untersuchung der Leber eines jungen Mannes, der in Folge eines Sturzes gestorben war) enthielt 76% Wasser und 2,5% Fett. Aehnlich ist auch der Wasser- und Fettgehalt der Lebern verschiedener Thiergattungen: Ochs, Reh, Tauben, welche v. Bibra untersuchte.

Perl hat den Fettgehalt der unter dem Namen der Fettleber bekannten pathologisch veränderten Leber bestimmt, er fand, dass

bei hochgradiger Fettleber (der Säuer oder der an Lungentuberculose Verstorbenen) der Wassergehalt der Leber von 75—78% (Normalleber) auf 60—62% gesunken ist, und dass der Fettgehalt 51—62% der festen Substanz beträgt. Meine Versuche zeigen, dass eine Fettfütterung von 8 Tagen schon Verhältnisse in der Leber hervorrufen kann, wie sie der Fettleber eigenthümlich sind. Doch ist dieser übermässige Fettgehalt nicht die Regel. In den 4 Fällen, bei welchen ich den Fettgehalt bestimmte, trat nur einmal ein so excessiver Fettgehalt auf, einmal betrug derselbe für die feuchte Leber 17% und zweimal 10—11%. Es ist vielleicht kein zufälliges Zusammentreffen, dass bei den 2 Thieren, bei welchen der Fettgehalt so übermässig gross war, der Zuckergehalt des Lebervenenblutes, also die Zuckerbildung in der Leber viel geringer ist als bei allen anderen Versuchen. Es wäre denkbar, dass eine so übermässige, nahezu pathologische Fettanhäufung in der Leber die Fähigkeit der Leberzelle für Zuckerbildung schon beeinträchtigt. Darüber müssten weitere Versuche Aufschluss geben.

Dass aber auch bei der hochgradigsten Fettleber die Zuckerbildung noch besteht, erfuhr ich durch die Analyse einer Leber einer gemästeten Gans. Es war ein Prachtexemplar jener Lebern, wie sie zur Bereitung von Strassburger Leberpasteten verwendet werden. Aus einer Portion dieser Leber wurde durch wiederholtes Kochen, Abpressen und Verreiben des Pressrückstandes der Zucker vollständig extrahirt und in dem eingeengten Decocte Zucker und Gesamtkohlehydrate bestimmt, der Zuckergehalt betrug 1,3% und der an Gesamtkohlehydraten war 2,3%.

Bei unseren Fütterungsversuchen enthält die Leber reichlich Zucker. Während im allgemeinen die dem Thiere unmittelbar nach dem Tode excidirte und in siedendes Wasser eingetragene Leber 0,4—0,5% beträgt, finden wir bei allen Fettfütterungen den Zuckergehalt nahezu 1% und nur im Versuche XXXIX, wo die Zuckerbildung sehr mässig ist, finden wir den Zuckergehalt der Leber 0,5%. Die Summe der Gesamtkohlehydrate ist ungefähr dieselbe wie bei den Hungerversuchen. Die Glycogenbildung ist, wie dies bereits von vielen Forschern mitgetheilt wurde, bei Fettfütterung sehr gering.

Das wichtigste Resultat unserer Fettfütterung ist, dass ebenso wie bei Fleischfütterung und Fütterung mit Kohlehydraten das aus der Leber strömende Blut (das Lebervenenblut)

nahezu doppelt so viel Zucker enthält als das in die Leber eintretende Blut (das Pfortaderblut). Es drängt sich nun zunächst die Frage auf, aus welcher Quelle stammt dieser Zucker, und aus welchem Material hat die Leber diesen Zucker gebildet?

Um diese Frage beantworten zu können, ist es nöthig, darüber im Klaren zu sein, wie gross die Zuckerausfuhr aus der Leber innerhalb einer bestimmten Zeit ist, denn nur wenn man die Grösse des Zuckerexportes kennt, vermag man zu beurtheilen, ob ein oder das andere Körpermateriel, welches zu seiner Bildung dienen könnte, auch in solcher Menge vorhanden ist, wie es für diese Bildung erforderlich wäre.

Die Grösse der Zuckerausfuhr innerhalb einer Zeiteinheit wäre nur dann mit Sicherheit zu bestimmen, wie ich dies schon früher ausgeführt habe¹⁾, wenn man die Menge des Blutes kennen würde, die in einer Zeiteinheit aus der Leber in den Kreislauf gelangt.

Man hat es in verschiedener Weise versucht zu einer annähernd richtigen Vorstellung zu kommen über die Blutmenge, die in einer Zeiteinheit durch die Leber strömt. Diese ist das Product aus 2 Componenten, aus der Geschwindigkeit der Blutströmung in der Leber und dem Blutvolumen dieses Organes. Flügge²⁾ hat durch Versuche ermittelt, dass die Circulation von einer Mesenterialvene durch die Leber und zurück doppelt so viel Zeit in Anspruch nimmt als die Vollendung eines gewöhnlichen Kreislaufes von einer Körpervene durch die Lungen zur Körperarterie, die Hälfte dieser Zeit nimmt er für den Kreislauf durch die Leber an und hat daraus und aus der genau festgestellten Blutmenge der Leber berechnet, dass z. B. bei einem Hunde von 20 Kilo Körpergewicht 720 Kgrm. Blut innerhalb 24 Stunden die Leber passiren.

Heidenhain³⁾ berechnet die Bluteirculation durch die Leber in folgender Weise: Ein Hund von 8 Kilo besitzt 615 Grm. Blut, sein Kreislauf dauert 13 Sekunden, die Leber beziffert sich auf $\frac{1}{28}$ des Körpergewichts. Es würden durch die Leber, einen gleich-

1) J. Seegen, Zucker im Blute, seine Quelle, seine Bedeutung. Dieses Archiv. Bd. XXIV.

2) C. Flügge, Ueber den Nachweis des Stoffwechsels in der Leber. Zeitschrift für Biologie. Bd. 13.

3) Physiologie der Absonderungsorgane. Hermann's Physiologie. Bd. V. S. 243.

mässig auf den ganzen Körper vertheilten Blutstrom vorausgesetzt, in 13 Sekunden $615/_{28} = 22$ Grm. Blut strömen, d. h. in 24 Stunden 146,2 Grm. Heidenhain setzt hinzu, dass bei dem Blutreichthum der Leber, der grösser ist als in anderen Organen, diese Blutmenge eher zu niedrig als zu hoch geschätzt sei. „Die Ziffer von 23 Grm. in 13 Sekunden oder 1,7 Grm. in 1 Sekunde liegt innerhalb der Werthe, welche Basch (Leipziger Arbeiten 1875) durch directe Messungen bei Aderlässen gefunden hat.“ Basch giebt nicht an, wie gross die Thiere waren, bei welchen er die Ausströmungsgeschwindigkeit gemessen hat. Ich habe im Vereine mit Basch¹⁾ an 3 Thieren verschiedener Körpergrösse direct die durch die Milzvene aus der Pfortader bei geschlossenem Pfortaderstrom strömende Blutmenge gemessen, und fand für ein Thier von 7 Kilo 2 Cem. als Ausflussgeschwindigkeit per Sekunde oder 179 Liter in 24 Stunden, was den Berechnungen und den Ziffern von Heidenhain sehr nahe kommt. Für Thiere von 10 Kilo fand ich durch directe Messung 233 Liter in 24 Stunden und für ein Thier von 40 Kilo 433 Liter in 24 Stunden, eine Ziffer, die um die Hälfte niedriger ist als die von Flügge bei einem Thiere von 20 Kilo berechnete die Leber passirende Blutmenge. Die directen Messungen geben sehr wahrscheinlich den annähernd richtigen Ausdruck für die die Leber in einer Zeiteinheit durchströmende Blutmenge, und wenn sie selbst durch meine Messungen oder durch Heidenhain's Berechnungen noch zu hoch angenommen ist, bleibt doch kein Zweifel darüber, dass grosse Blutmengen durch die Leber strömen und dass also grosse Zuckermengen aus der Leber ausgeführt werden.

Die Thiere, mit welchen ich die Fettfütterungsversuche anstellte, hatten im Durchschnitt 10—12 Kilo Körpergewicht, die Blutmenge, welche innerhalb 24 Stunden die Leber durchströmte, wäre mindestens 200 Liter, und da die Zuckeraufnahme in der Leber 0,1% beträgt, würden diese Thiere in 24 Stunden 200 Grm. Zucker in den Kreislauf geführt haben.

Es ist undenkbar, dass diese Zuckermenge sich auf Kosten von Kohlehydraten resp. Glycogen, welches im Körper aufgespeichert war, gebildet hat; wenn selbst — was niemals der Fall war — der Fettfütterung eine Zuckerfütterung vorausgegangen

1) l. c.

wäre, konnten in der Leber eines 12 Kilo schweren Thieres, dessen Lebergewicht circa 420 Grm. beträgt, bei einem 10 procentigen Glycogengehalt nur 42 Grm. Glycogen angehäuft sein. Wenn wir den gesammten Glycogengehalt der Muskeln (45% des Körpergewichts und 0,9% Glycogen) hierzu addiren, würde beim Beginne der Fettfütterung der Glycogenbestand ca. 90 Grm. betragen und dieser würde nicht genügen, um nur für einen Tag ausreichendes Material zur Zuckerbildung zu geben.

Es wäre nun denkbar, dass die Zuckerbildung während der Fettfütterung aus der Spaltung der Eiweisskörper entstanden sei. Ich habe zu diesem Zwecke in drei Versuchen während der ganzen Fettfütterung den Harn gesammelt und die in diesem enthaltene Stickstoffmenge bestimmt: es waren in jedem der Versuche ca. 15 Grm. N ausgeschieden. Diese Menge Stickstoff entspricht 100 Grm. Eiweisskörpern oder 400 Grm. Fleisch. Nun bedarf es aber zur Bildung von 100 Grm. Zucker soviel Kohlenstoff als in 300 Grm. Fleisch enthalten ist. Mit der gesammten Menge des umgesetzten Fleisches hätten, wenn selbst der gesammte Kohlenstoff des Fleisches für Zuckerbildung verwendet worden wäre — was nicht denkbar ist, da für die Bildung des Harnstoffs ein Theil benutzt wird — kaum 130 Grm. Zucker gebildet werden können, also lange nicht so viel als in einem Tage ausgeschieden wird.

Es ergibt sich aus allen diesen Thatsachen mit zwingender Nothwendigkeit, dass das mit der Nahrung eingeführte Fett das Material war, aus welchem die Leber Zucker gebildet hat.

Es erklärt sich, nachdem die Thatsache der Zuckerbildung aus Fett festgestellt ist, in welcher Weise die Leber des hungernden Thieres ihren Zucker zu bilden vermag. Ich fand in den acht 6—10tägigen Hungerversuchen, welche ich angestellt habe¹⁾, dass das Blut der Lebervene nahezu doppelt soviel Zucker aus der Leber ausführt als mit der Pfortader in die Leber gelangt ist. Ich hatte damals entwickelt, dass das möglicherweise vorhandene Glycogen kaum ausreichen würde für die Zuckerbildung eines Tages. Ich hatte auch in einer Reihe von Hungerversuchen die Stickstoffausscheidung im Harne bestimmt, sie war wechselnd, die

1) Dieses Archiv. Bd. XXXVII.

höchste Stickstoffausscheidung entsprach einem Fleischumsatze, dessen Kohlenstoff für die Bildung von 120 Grm. Zucker ausgereicht hätte, die geringste Stickstoffausscheidung entsprach einem Fleischumsatze, dessen C. nur für die Bildung von ca. 50—60 Grm. ausreichte. Ich bemerkte bei Besprechung dieser Versuchsergebnisse: „Man hätte sich zu denken, dass entweder die Zuckerbildung in der Leber während des Hungerns eine sehr geringe sei, dass nämlich die Blutströmungsgeschwindigkeit herabgesetzt sei, und dass also trotz des percentisch beträchtlich vermehrten Zuckergehaltes des Lebervenenblutes doch nur eine geringe der Eiweissumsetzung entsprechende Zuckerausfuhr statt hat, oder wenn die Annahme einer wesentlichen Verringerung der Blutströmung sich nicht als richtig herausstellt, dann bliebe nur die Annahme übrig, dass auch die Umsetzung anderer, nicht stickstoffhaltiger Organe und in erster Linie die Umsetzung des Fettes sich an der Zuckerbildung mit zu betheiligen hat; vielleicht werden weitere Ernährungsversuche in diese Frage Licht bringen.“ Die Versuche über Fettfütterung haben nun dieses Licht gebracht, aus Fett vermag die Leber Zucker zu bilden. Statt also zu der durch keine Thatsache bewiesenen Hypothese der Herabsetzung der Circulationsgeschwindigkeit während des Hungerns Zuflucht zu nehmen, ist es natürlicher anzunehmen, dass während des Hungerns das Fett des Thieres sich zum Theil an der Zuckerbildung betheiligt. Es stimmt damit auch die Erfahrung, dass das hungernde Thier nahezu seinen ganzen Fettbestand verliert (nach Voit 97%), während die Muskeln sich nur mit 30% an dem Verluste betheiligen.

Ich möchte nun die Ergebnisse meiner Ernährungsversuche in Kürze resumiren.

Ich habe in 6 Fütterungsreihen an 43 Hunden den Zuckergehalt des in die Leber eintretenden und des aus der Leber strömenden Blutes bestimmt. Wenn dazu noch jene Versuche an 13 Hunden gezählt werden, bei denen ich zuerst das Verhältniss im Zuckergehalte der V. Porta und der Lebervene bestimmt habe, und die, vom Hundehändler bezogen, bei mir entweder einen Tag gehungert oder Fleisch erhalten hatten, erstrecken sich meine Versuche in Summa auf 56 Thiere. Die nachstehende kleine Tabelle enthält übersichtlich die in Bezug auf den Zuckergehalt erlangten Resultate.

Zahl der Versuche.	Art der Ernährung.	Zuckergehalt in ‰.			Zuckerplus im Lebervenenblute	
		Carotis.	Pfort- ader.	Leber- vene.	absolut.	relativ in ‰.
13	gewöhnl. Hundefutter	—	0,119	0,230	0,111	93
8	Hunger	0,157	0,147	0,260	0,113	76
9	Stärke	0,150	0,147	0,261	0,114	77
6	Zucker	0,165	0,186	0,265	0,079	42
4	Dextrin und Zucker	0,176	0,258	0,327	0,069	26
8	Fleisch	0,155	0,141	0,281	0,140	99
8	Fett	0,128	0,114	0,217	0,113	90

56

Die wichtigsten Ergebnisse meiner Versuche sind:

1) Das aus der Leber ausströmende Blut enthält ausnahmslos mehr Zucker als das in die Leber gelangende Blut. Bei reicher Zucker- oder Dextrinnahrung gelangt zumal in den ersten auf die Fütterung folgenden Stunden soviel Zucker ins Pfortaderblut und mit diesem in die Leber, dass dadurch die Zuckerzunahme in der Leber nahezu verdeckt wird; dass sogar in einzelnen, 2—2½ Stunden nach diesen Fütterungen angestellten Versuchen der Zuckergehalt des ein- und ausströmenden Blutes gleich ist. Wenn man aber der Ueberlegung Raum giebt, dass von diesem eingeführten Zucker ein grosser Theil in der Leber als Glycogen zurückgehalten wird, muss man erkennen, dass, wenn der ausgeführte Zucker auch ziffermässig dem eingeführten vollkommen gleich ist, derselbe doch nicht blos Nahrungszucker, sondern zum Theile in der Leber producirt Zucker ist. Schon vier Stunden nach der Zuckerfütterung ist die Hochfluth der Zuckereinfuhr vorüber und die Zuckerproduction der Leber kommt in den Ziffern zur Geltung, indem die Ausfuhr fast doppelt so gross ist als die Einfuhr. Als Durchschnitt aus allen Zucker- und Dextrinfütterungen ergibt sich noch immer ein Zuckerplus von 26—42‰ in dem Lebervenenblute gegen den Zuckergehalt der Pfortader. Bei allen andern Fütterungsformen, etwa mit Ausnahme der Fleischfütterung, scheint die Zuckerbildung in der Leber gleichmässig gross zu sein, das Zuckerplus des Lebervenenblutes schwankt in den verschiedenen Fütterungsformen in den engen Grenzen zwischen 0,111—0,114. Diese letzte Ziffer gehört den Hungerversuchen an und sie beweist, dass auch während des Hungerns die Zuckerbildung in der Leber gleichmässig fort dauert. Nur bei Fleischfütterung scheint eine etwas reichere Zuckerbildung

stattzufinden, die absolute Steigerung des Zuckergehaltes im Leber-
venenblute beträgt 0,141 und ist percentisch der Zuckergehalt des
Lebervenenblutes nahezu doppelt so gross als in der Pfortader.

2) Der in der Leber neugebildete Zucker ist vom
Nahrungszucker wie von den mit der Nahrung einge-
führten Kohlehydraten vollständig unabhängig. Diese
Thatsache wird vor allem durch alle jene Fütterungsversuche fest-
gestellt, bei welchen keine Spur von Zucker oder von Kohle-
hydraten mit der Nahrung eingeführt wurde.

3) Auch das Leberglycogen ist an der Zuckerbildung
in der Leber unbetheiligt. Das wird bewiesen a) durch jene
Fütterungsversuche, bei welchen nahezu kein Glycogen gebildet
wurde, insbesondere durch die Fettfütterungsversuche; b) durch die
Hungerversuche, bei denen das Glycogen sehr rasch auf ein
Minimum sinkt und endlich ganz schwindet, während die Zucker-
ausfuhr bis zum Inanitionstode fortbesteht; c) endlich auch durch
die Fütterungsversuche mit Kohlehydraten, speciell bei Stärkemehl-
Nahrung. Würde der Leberzucker aus dem Glycogen entstehen,
könnte, da letzteres nur aus einem Theile der eingeführten Kohle-
hydrate gebildet wurde, auch nicht ein Atom mehr Zucker aus der
Leber ausgeführt werden als in Form von Kohlehydraten mit der
Nahrung eingeführt wurde.

4) Eiweiss und Fett sind das Material, aus welchem
die Leber den Zucker bildet. Die Zuckerbildung aus Albumi-
naten wird durch die Fleischfütterungsversuche erwiesen. Die
Thiere, die ausschliesslich mit Fleisch gefüttert wurden, hatten den
reichsten Zuckergehalt im Lebervenenblute. Die Zuckerbildung
aus Fett wird bewiesen: a) durch die Fettfütterungsversuche und
b) durch die Hungerversuche. Bei beiden Versuchsreihen ist die
Stickstoffausscheidung eine so geringe, dass der ausgeführte Zucker
nicht auf das umgesetzte Fleisch als einziges Bildungsmaterial
zurückgeführt werden kann. Da bei Hunger- wie bei Fettfütterung
das Glycogen in verschwindend kleiner Menge auftritt, kann auch
dieses nicht als Quelle für die Zuckerbildung angesehen werden
und es ergiebt sich mit zwingender Nothwendigkeit, dass aus dem
Fette Zucker entstehen muss.

Es ist wohl mehr als wahrscheinlich, dass beim Hungern
beide Bildungsmateriale, Fleisch und Fett für die Zuckerbildung
herbeigezogen werden und der Umstand, dass bei langen bis zum
Inanitionstode fortgesetzten Hungerperioden mehr als 90% des

Körperfettes verschwinden, dürfte darauf hinweisen, dass gerade Fett das Hauptcontigent für diese wichtigste Stoffwechselfunction bildet.

In gleicher Weise möchte es in dieser leichteren Umsetzung des Fettes in Zucker seine Erklärung finden, dass Fettnahrung in so hohem Grade im Stande ist den Fleischumsatz zu reduciren.

Es ist damit die grosse Bedeutung des Fettes für den Stoffwechsel nur angedeutet. Die volle Darlegung dieser Bedeutung, wie sie sich aus den Beziehungen der einzelnen Nahrungskörper zur Zuckerbildung ergibt und die Folgerungen für die practische Diätetik sollen den Gegenstand einer späteren Arbeit bilden.

XII.

Ueber die Fähigkeit der Leber, Zucker aus Fett zu bilden.

(Pflüger's Archiv für Physiologie, Bd. XXXIX. 1886.)

Die Ernährungsversuche, die ich angestellt habe, führten zu dem kaum anfechtbaren Schlusse, dass die Leber unter gewissen Ernährungsbedingungen aus Fett Zucker bildet. Ich habe Thiere durch 7 bis 9 Tage fast ausschliesslich mit Fett gefüttert, es wurden der reichen Fettnahrung nur kleine Mengen Fleisch zugefügt. Das aus der Leber strömende Blut führte ausnahmslos nahezu doppelt so viel Zucker als das in die Leber eingeströmte Blut. Durch directe Beobachtung wurde annähernd die Menge des die Leber durchströmenden Blutes bestimmt. Auf Grundlage der in dieser Weise gewonnenen Ziffern, ebenso wie auf Grundlage der von Heidenhain für die Blutcirculation durch die Leber berechneten Ziffern konnte annähernd die Menge Zucker, welche innerhalb einer Zeiteinheit die Leber verlässt, festgestellt werden, und es ergab sich, dass, wenn wir die kleinste der gefundenen Ziffern zur Grundlage nahmen, die Zuckerausfuhr bei unseren Versuchsthieren innerhalb 24 Stunden 2—300 Grm. betragen muss.

Die Stoffe über welche der Körper als Bildungsmaterial verfügt, sind Kohlehydrate, Eiweisskörper und Fett. Die Kohlehydrate entfielen bei der Betrachtung, da diese bei den Fütterungsversuchen nicht zugeführt wurden, und die Leber nur sehr geringe Mengen davon enthielt. Damit die Menge des gebildeten Zuckers aus den Albuminaten entstehen könne, müsste eine beträchtliche Menge derselben umgesetzt werden. Ich hielt einige der Hunde während der ganzen Versuchsdauer im Käfig, sammelte den Harn und bestimmte den Stickstoffgehalt desselben. Dadurch wurde annähernd die Menge der umgesetzten Eiweisskörper resp. des Fleisches bestimmt, und es ergab sich, dass die gesammte Menge

der während der ganzen Fütterungsdauer umgesetzten Albuminate nicht ausgereicht haben würde für die Zuckerbildung des innerhalb 24 Stunden aus der Leber ausgeführten Zuckers. Es folgte also mit zwingender Nothwendigkeit, dass das Fett ganz oder zum grossen Theile das Material für die Zuckerbildung geliefert habe. Dasselbe gilt von den Hungerversuchen. Die Kohlehydrate, die beim Beginne der Hungerperiode in der Leber vorhanden sein könnten, würden, selbst wenn, was nicht der Fall war, die reichste Zucker- oder Dextrinfütterung vorangegangen wäre, nicht ausgereicht haben als Material für die Zuckerbildung eines Tages. Ebenso war der Fleischumsatz, welcher auf Grundlage des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffgehaltes annähernd festgestellt war, weitaus ungenügend für die Bildung des ausgeführten Zuckers, es erübrigt also auch bei den Hungerversuchen, nur an Fett als an das vorzüglichste Bildungsmaterial zu denken, was auch mit dem grossen Fettverbrauch während des Hungerns im vollsten Einklange steht.

Die aus den Ernährungsversuchen gewonnenen Thatsachen stellen es also unzweifelhaft fest, dass die Leber aus Fett Zucker bildet. Es bedürfte eigentlich gar keines weiteren Beweises, denn diese am lebenden Thiere unter normalen Verhältnissen gewonnene Erfahrung ist beweiskräftig genug. Doch schien es mir von Interesse zu untersuchen, ob es gelingen könnte, experimentell die Umbildung von Fett in Zucker durch die Kraft der Leberzelle nachzuweisen und ich habe zu diesem Zwecke eine Reihe von Versuchen angestellt, die ich nachstehend mittheile.

Die Versuche wurden ausschliesslich an Hunden angestellt und die Versuchsanordnung war folgende.

Das Thier wurde aufgebunden, eine Carotis blossgelegt und aus derselben 2—300 Ccm. Blut entzogen, welches geschlagen und colirt wurde. Das Thier wurde durch einen Herzstich getödtet, der Bauch geöffnet, die Leber herausgenommen, von derselben je nach Bedarf 2—3 Stück zu 40—50 Grm. genommen, sehr fein geschnitten. Die fein geschnittene Masse des einen Stückes wurde mit dem für den Versuch bestimmten Fettkörper und circa 60—80 Ccm. Blut innig gemischt und in eine Flasche mit Drexel'schem Verschluss gegeben. In eine zweite Flasche wurde die gleich grosse Portion Leber mit Blut innig gemischt gegeben, die beiden Flaschen wurden durch ein Kautschukrohr verbunden und in ein Luft- oder Wasserbad mit constanter Temperatur von

35—40° C. gestellt, die Flaschen mit dem Aspirator verbunden und durch 5—6 Stunden Luft durchgesaugt. Wenn die Versuche mit Seife oder Fettsäuren angestellt wurden, mussten, weil die Flüssigkeit selbst beim vorsichtigsten Durchleiten der Luft leicht schäumte und dadurch Blut übergerissen wurde, zur Vermeidung dieses Verlustes eine, zuweilen selbst zwei Flaschen zwischen der Versuchsflasche und dem Aspirator eingeschaltet werden.

Das Fett, welches ich benutzte, war fast immer vegetabilisches Fett und zwar in Form einer Emulsion mit Gummi und Wasser hergestellt. Hätte ich blos flüssiges Fett (Oel) genommen, wäre es in die Höhe gestiegen und hätte sich nie mit der Leber gemischt. Da es jedoch denkbar war, dass auch das Gummi der Emulsion auf die Zuckerbildung einen Einfluss übt, habe ich in dem Controlversuch die gleiche Menge Gummi und Wasser gemengt der Leber und dem Blute zugefügt. Er wäre mir erwünscht gewesen, das Fett in einer anderen Weise emulgiren zu können, ohne ein Kohlehydrat einzuführen, weil ich sehen wollte, ob die Leber ausser Zucker auch Kohlehydrate aus dem Fett zu bilden vermag, was natürlich, wenn Kohlehydrate zugefügt werden, ausgeschlossen ist — aber es gelang mir nicht, und Versuche von Chemikern und Pharmaceuten, die sich zu diesem Zwecke für mich bemühten, blieben erfolglos. Reines Saponin wollte ich nicht anwenden, weil es kein indifferenten Körper ist. Die Tinctura Quillaja, die sehr gut emulgirte, zeigte bei der Prüfung beträchtliche reducirende Wirkung auf Kupferoxyd. Heftiges Schütteln mit Wasser, wie es Gad angegeben, kann im besten Falle nur minimale Mengen Fett in Emulsion halten. Emulsin war ganz erfolglos — es bildet sich rasch eine Emulsion, die von sehr kurzem Bestande war. Die meisten Oelsamen, die beim Auspressen eine schöne Emulsion geben, sind reich an Zucker und an Kohlehydraten. In einigen Versuchen benutzte ich eine Emulsion aus Mohnsamen (sem. pap. alb.), nachdem ich mich überzeugt hatte, dass dieselbe nahezu nicht reducirte.

Nach 5—6 Stunden wurde die Verbindung mit den Aspiratoren gelöst und die in den Flaschen vorhandenen Gemische in Behandlung genommen.

Ich habe hier eine Methode zum ersten Male angewendet, die mir sehr gute Resultate gab und die ich sehr empfehlen kann.

In allen meinen früheren Versuchen, wo es sich um Zuckerbestimmung in der Leber handelte, habe ich den Zucker in einem

alkoholischen Extracte des Decoets bestimmt, und zwar so, dass ich einen Bruchtheil der den Gesammtzucker enthaltenen Decocte durch Alkohol fällte, den Niederschlag mit Alkohol wusch, das alkoholische Filtrat einengte und das so eingengte Filtrat zur Titration mit Fehling'scher Lösung verwendete. Dieser eingengte alkohol. Extract filtrirt sehr schlecht und trübe. Um dieses zu verhindern, muss man während des Eindampfens oft Wasser hinzugeben, wodurch die Flüssigkeit rascher und klarer durchs Filter geht. Das ursprüngliche Decoct ist zur Titrirung gar nicht zu verwenden, man bekommt, wahrscheinlich durch die störenden Eiweisskörper, eine schmutzig gelbe Ausscheidung und kann nie entscheiden, ob die Reduction beendet ist. Das Füllen durch Alkohol verzögert die Untersuchung, involvirt wahrscheinlich kleine Verluste, da in dem dichten Niederschlage von Kohlehydraten, zumal wenn viel Glycogen vorhanden ist, doch wahrscheinlich Zucker eingeschlossen bleibt. Endlich verursachen die grossen Mengen hochgradigen Alkohols, den man verbraucht, auch beträchtliche Kosten.

Ich mache es nun so, dass ich das der Flasche entnommene Gemisch von Leber, Blut und event. Fett in dem Kochgefässe erwärme und wie bei der Behandlung des Blutes für Zuckerbestimmung die Eiweisskörper durch Eisenchlorid und essigsäures Natron fälle. Wenn das richtige Maass angewendet wurde, geht die Flüssigkeit schon ziemlich klar durch das Filtrirtuch. Die weitere Behandlung ist, wie ich sie schon oft angegeben habe; die Coagula, in welchen der Zucker eingebettet ist, werden in der Reibschale verrieben, abermals gekocht (ohne weitere Zuthat von Eisenchlorid) und dieser Process so lange wiederholt, bis in der abgepressten Flüssigkeit keine Spur von Zucker nachgewiesen werden kann. Das Decoct wird auf circa 2—300 Ccm. eingengt und filtrirt und in diesem Filtrate kann man direct mit der Fehling'schen Lösung den Zucker so schön bestimmen wie in einer Zuckerwasserlösung. Das reducirte rothe Kupferoxydul scheidet sich sehr schön aus und man kann bis auf $\frac{1}{10}$ Ccm. genau bestimmen, wann die Reduction beendet ist. Ich habe jedesmal drei Bestimmungen vorgenommen und nicht selten stimmten sie vollkommen, die Variationen bewegten sich innerhalb $\frac{1}{10}$ — $\frac{2}{10}$ Ccm. Für die Zuckerbestimmung in der Leber ist diese Methode sehr gut, aber sie darf nie angewendet werden, wenn man nebst dem Zucker auch den Glycogengehalt der Leber bestimmen will. Es

ist unzweifelhaft, dass durch das Eisenchlorid mindestens ein grosser Theil des Glycogens mit niedergerissen wird, dafür spricht schon, dass die abgepresste Flüssigkeit wenig oder gar nicht opalisirt.

Landwehr¹⁾ hat die Fällung durch conc. Eisenchloridlösung zur Darstellung und quantitativen Bestimmung des Glycogens benutzt, und giebt an, dass nach dieser Methode auch Glycogen von Dextrin getrennt werden kann, da dieses mit dem Traubenzucker in Lösung bleibt. Ich habe kein Urtheil darüber, in wie weit Nasse's Einwendungen gegen diese ziemlich complicirte Methode der Glycogengewinnung begründet sind. Ich habe nur die Erfahrung gemacht, dass die Filtrate der Leber-Blutmischungen, die ich in oben angegebener Weise behandelt habe, kein oder nur minimale Mengen Glycogen enthielten, dass aber offenbar ein anderes Kohlehydrat in Lösung blieb, da bei der Erhitzung des Filtrates mit verdünnter Salzsäure in der geschlossenen Röhre die Zuckermenge sich beträchtlich steigerte, was nur durch die Umwandlung jenes Kohlehydrates — wahrscheinlich Dextrin — geschehen sein konnte.

Ich habe 10 Versuche mit 10 Thieren angestellt. Die Thiere (Hunde) waren ausnahmslos durch einige Tage (von 3—8 Tagen) mit Fleisch gefüttert, so dass sie wohl und kräftig zum Versuche kämen. Die Versuche verliefen alle in gleicher Weise, nur blieb das Blut nicht bei allen Versuchen arteriell. Zuweilen wurde dasselbe schon nach 1—2 Stunden dunkel. Es mag dies damit zusammenhängen, dass auch die Aspiration nicht stets gleichmässig von Statten ging. Leberstückchen verstopften oft die Röhre, so dass Nachhülfe nöthig war.

Da es zwecklos wäre, jeden einzelnen Versuch detaillirt mitzutheilen, fasse ich die gewonnenen Resultate tabellarisch zusammen. Ich habe in der letzten Columnne der Tabelle die Differenz im Zuckergehalte zwischen den mit und ohne Fett behandelten Leberstückchen verzeichnet. Es giebt diese in Procenten ausgedrückte Differenz nur eine annähernde Vorstellung von der Zuckerzunahme, da die percentische Differenz sich grösser oder kleiner gestaltet, je nach dem Zuckergehalt des Controlstückes und eine Zunahme von 1,2 wie in den Versuchen I und II einmal eine percentische Differenz von 35 pCt. und das zweite Mal eine solche von 75%

1) Zeitschrift für physiol. Chemie 8.

ergiebt, aber man kommt doch dadurch, zumal wenn man eine ganze Reihe von Versuchen überblickt und auch noch das Mittel aus den Differenzen zieht, zu einer richtigen Vorstellung über die Verschiedenheit der Zuckerbildung in den beiden Versuchsstücken.

T a b e l l e.

Versuchs- nummer	Ohne Fett. Zucker in %.	Mit Fett.		Differenz im Zucker- gehalt.	
		Art des Fettes.	Zucker in %.	absolut.	relativ in %.
I	3,4	Olivenöl	4,6	+1,2	35
II	1,6	"	2,8	+1,2	75
III	1,4	Ricinusöl	2,3	+0,9	64
IV	2,5	Mandelöl	3,0	+0,5	20
V	3,5	Olivenöl	4,6	+1,1	31
VI	3,5	"	5,0	+1,5	42
VII	3,1	Leberthran	3,4	+0,3	10
VIII	1,3	Mohnöl	2,5	+1,2	92
IX	2,0	"	3,4	+1,4	70
X	2,2	"	3,0	+0,8	36
				Mittel 47,5 %.	

Bemerken möchte ich noch, dass ich wiederholt die Gährungsprobe machte, die Gährung geht durch 8—10 Stunden rasch, dann äusserst langsam, so dass sie auch nach 8 Tagen nicht abgeschlossen ist. Aber auch die Gährungsresultate ergeben bedeutende Unterschiede im Zuckergehalte; so waren im Versuche VIII die Gährungsresultate: ohne Fett 1%, mit Fett 2% und im Versuch IX ohne Fett 1,9%, mit Fett 2,8%.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die mit Fett behandelte Leber ausnahmslos mehr Zucker enthält als das in gleicher Weise mit Ausschluss von Fett behandelte Controlstück, die Zuckerrücknahme ist meist eine sehr beträchtliche, sie ist nur in einem Falle, in dem mit Leberthran behandelten, gering, im Durchschnitte aus 10 Versuchen beträgt die Zunahme nahezu 50%. Aus diesen Versuchen geht zweifellos hervor, dass dieser mehrgebildete Zucker aus Fett entstanden ist.

Es war von grossem Interesse zu wissen, welcher Bestandtheil des Fettes sich an der Zuckerbildung betheilige, und ich habe zunächst einige Versuche gemacht, in welchen ich die Bestandtheile der Fett bildenden Glyceride getrennt mit der Leber in Verbindung brachte und zwar wurden 3 Versuche angestellt, in welchen statt des Fettes Glycerin benützt wurde. Für andere Versuche benutzte

ich die aus Schweineschmalz dargestellten Seifen. Die Fettsäuren hatten ihren Schmelzpunkt bei 36° , sie wurden mit der Leber verrieben und da das Luftbad $35\text{--}40^{\circ}$ hatte, war anzunehmen, dass sie flüssig blieben. Ich wendete für einen Versuch 5 Grm. Fettsäure an. Von den Seifen, welche circa 30 Grm. Fettsäure enthielten, benutzte ich circa 15 Grm., die ich mit dem Blute und der Leber verrieb.

Nachstehende Tabelle giebt die erhaltenen Resultate.

T a b e l l e.

Versuchs- Nummer.	Ohne Fett. Zucker in %.	Mit Fettbestandtheilen.		Differenz im Zucker- gehalt.	
		Art des Fett- bestandtheils.	Zucker in %.	absolut.	relativ in %.
XI	3,1	Glycerin	3,6	+0,5	16
XII	3,3	"	4,1	+0,8	24
XIII	1,3	"	2,1	+0,8	61
XIV	1,3	Seife	2,5	+1,2	92
XV	2,2	"	3,3	+1,1	50
XVI	2,5	"	3,3	+0,8	32
XVII	2,5	"	3,2	+0,7	28
XVIII	4,5	Fettsäure	4,7	+0,2	08
XIX	2,7	"	3,6	+0,9	33
XX	3,0	"	3,7	+0,7	23

Also auch bei Behandlung der Leber mit einzelnen Fettbestandtheilen, sowohl mit Glycerin wie mit verseiften Fettsäuren war die Zuckerbildung beträchtlich vermehrt. Am wenigsten constant sind die Versuche mit Fettsäuren, in zwei Versuchen XIX und XX ist ein beträchtliches Zuckerplus, während im Versuch XVIII die Zunahme kaum bemerkenswerth ist.

Es ist zu berücksichtigen, dass bei den Versuchen mit Fettsäure die ganze Mischung sauer wurde, während dieselbe sonst wie die frische Leber nahezu neutral war, dass ferner an eine Lösung derselben im Blute nicht zu denken war und eine Verflüssigung nur so lange bestand, als die Temperatur im Luftbade genügend hoch war. Die Versuche mit Glycerin wie mit den verseiften Fettsäuren weisen aber unzweifelhaft darauf hin, dass beide Fettbestandtheile sich an der Zuckerbildung betheiligen.

Ich habe bei den Versuchen mit Fettbestandtheilen auch das Verhältniss der Gesamtkohlehydrate zu dem des Controlstückes bestimmt, und zwar indem ich 10—20 Ccm. des Decoctes mit 2 bis 4 Ccm. 10 %iger Salzsäure in der zugeschmolzenen Glasröhre

10—12 Stunden im kochenden Wasserbade liess. Die eingeschlossene Flüssigkeit blieb ganz klar, nur bei dem Seifendecocte wurde sie sehr dunkel, doch war die Zuckerbestimmung sehr genau ausführbar.

Das Decoct aus der mit Fettbestandtheilen behandelten Leber enthielt ausnahmslos mehr Kohlehydrate (nach Abzug des Zuckers) als das Decoct aus dem Controlstücke, was soviel sagen würde, dass aus den Fettbestandtheilen nebst dem Zucker auch andere Kohlehydrate, und speciell Dextrin gebildet wurden. Doch kann ich den gewonnenen Ziffern nicht volle Beweiskraft für diese Thatsache beilegen, da es vorerst sicher gestellt werden müsste, dass sämmtliches Glycogen durch die Behandlung mit Eisenchlorid ausgefällt wurde und dass kein anderes Kohlehydrat mitgerissen werde, das ungleichmässige Zurückbleiben des einen oder des andern Kohlehydrats könnte sonst die Differenz in dem Befunde veranlasst haben, wiewohl es immer merkwürdig bliebe, dass das Minus immer auf Seite des Controlstückes gefunden wurde.

Wie die Umwandlung von Fett in Zucker zu Stande kommt, ist uns vorläufig vollständig unbekannt. In jedem Falle müssen wir uns denken, dass noch eine beträchtliche Menge Sauerstoff hinzutreten muss, wenn auch nur einem grösseren Bruchtheile des im Fette enthaltenen Kohlenstoffes entsprechend, Zucker entstehen soll.

Sehr fördernd für unsere Einsicht in die sich in der Leber abspielenden Processe wäre es, den Sauerstoff des in die Leber einströmenden wie den des aus der Leber ausströmenden Blutes kennen zu lernen. In einem Referate¹⁾ über eine von G. Kempner ausgeführte Arbeit „Ueber den Einfluss des Sauerstoffgehaltes der Einathmungsluft auf den Ablauf der Oxydationsprocesse“ finde ich die Bemerkung, dass das mittlere Venenblut noch recht ansehnliche Mengen von Sauerstoff enthält, dass aber aus gewissen Organen, speciell aus der Leber, das Blut bereits in normaler Weise nahezu sauerstofffrei abfliesse. Nähere Daten fehlen und es wäre gewiss lohnend, Gasanalysen mit Pfortader- und Lebervenenblut anzustellen.

Es ist gewiss von grösstem Interesse, dass die Zuckerbildung aus Fett, die für den thierischen Organismus durch meine Fütterungsversuche wie durch das directe Experiment zuerst er-

1) Maly's Jahresbericht. Bd. XIV. S. 349.

kannt wurde, als ein normaler Process im Entwicklungsleben vieler Pflanzen längst gekannt ist. Sachs¹⁾ hat im Jahre 1859 zuerst nachgewiesen, dass bei der Keimung fetthaltiger Samen auf Kosten des Fettes Stärke und Zucker gebildet werden. „In dieser, wie ich glaube, völlig neuen Thatsache“, so spricht sich Sachs aus, „liegt sowohl in chemischer wie in physiologischer Beziehung viel Ueberraschendes.“ Heute ist diese Thatsache von allen Botanikern anerkannt und wird durch ein einfaches sehr hübsches Schul-experiment constatirt. In einem aus Oelsamen im Dunklen gezogenen Keimling werden die Cotyledonen durch Jodtinktur tief blau gefärbt. Das Fett des Samens ist verschwunden und in dem Keime, speciell in den Cotyledonen, hat sich Stärke angehäuft²⁾.

Hoffentlich wird auch die Thatsache, dass die Leber aus Fett Zucker bildet, die heute noch Chemiker wie Physiologen überraschen dürfte, bald allgemein anerkannt werden. Diese Thatsache hat nach mehrfacher Richtung Bedeutung: 1) Wir bekommen dadurch noch tiefere Einsicht in die grosse Bedeutung, welche die Leber für den Stoffumsatz hat. Die Leber scheint das grosse Laboratorium zu sein, in welchem die Nahrungsmittel für die Zwecke des Lebens, für Arbeitsleistung und für Wärmebildung umgewandelt werden. Der Process, durch welchen dies geschieht, ist die Zuckerbildung. Ich habe schon früher durch directe Versuche hewiesen, dass die Leber aus Pepton Zucker bildet, die Ernährungsversuche, insbesondere die reiche Zuckerbildung bei ausschliesslicher Fleischnahrung, geben die practischen Belege für die im Kleinen ausgeführten Experimente.

Durch die neu gewonnene Thatsache, dass die Leber aus Fett

1) Sachs, Ueber Bildung von Stärke bei der Keimung fetthaltiger Samen. Bot. Zeitung. 1859. S. 178.

2) Prof. Wiesner der Vorstand des Wiener Instituts für Pflanzenphysiologie, hatte die Güte, mir dieses hübsche Experiment an Keimlingen, die aus Rettigssamen gezogen waren, zu zeigen.

Zugleich machte er mich auf einen anderen sehr interessanten Versuch aufmerksam, der die Art der Umwandlung des Fettes beim Keimen fetthaltiger Samen demonstrirt, und als Analogie für ähnliche Vorgänge im Thierkörper von höchster Bedeutung sein dürfte. Lässt man stärkemehlhaltige Samen unter einer durch Quecksilber abgeschlossenen Glasröhre keimen, tritt keine Veränderung des Gasvolumens auf, während bei der Keimung ölhaltiger Samen eine durch das Steigen des Quecksilbers wahrnehmbare Gasreduction eintritt. Die Verminderung des Gasvolums entspricht der Sauerstoffresorption, welche zur Umwandlung des Fettes in Stärke erforderlich war.

Zucker bereiten kann und durch die Erfahrung, dass bei ausschliesslicher Fettfütterung die reiche Zuckerbildung in der Leber fortbesteht, sehen wir die Wirkungssphäre der Leber in Verwerthung der Nahrungsmittel bedeutend erweitert.

Diese Thatsache wird eine noch grössere Bedeutung gewinnen, wenn es, wie zu erwarten ist, festgestellt wird, was bis jetzt nur Vermuthung ist, dass aus dem Leberglycogen Fett wird. Die directe Zuckerbildung aus Glycogen findet nicht statt, es ist aber wahrscheinlich, dass das aus den Kohlehydraten in der Leber gebildete Glycogen in Fett und dann in Zucker umgewandelt wird. Auch dieser Process hätte seine Analogie in der Pflanzenwelt. Die fetthaltigen Samen, aus deren Fett bei der Keimung Zucker entsteht, enthalten vor der Reife kein Fett, sondern ausschliesslich Stärke und Zucker. Man kann nach Sachs¹⁾ unreife Samen z. B. von *Paeonia* von der Mutterpflanze ablösen und sie in feuchter Luft liegen lassen, um dann zu finden, dass die Stärke in ihnen verschwunden und durch fettes Oel ersetzt worden ist.

2) Die Thatsache, dass die Leber aus Fett Zucker zu bilden vermag, hat eine biologische Bedeutung, weil dadurch nachgewiesen wird, dass ein sehr wichtiger Stoffwechselvorgang, den man bis jetzt als den Pflanzen eigenthümlich angesehen, der gesammten organischen Natur gemeinsam ist und dadurch wieder eine Kluft zwischen Pflanzen- und Thierreich ausgefüllt wird.

3) Die Kenntniss von der Zuckerbildung aus Fett hat aber auch unzweifelhaft eine wichtige praktische Bedeutung, wir lernen dadurch den vollen Werth des Fettes als Nahrungsmittel kennen. Wenn es sich herausstellt, dass Zucker das eigentliche Brennmaterial des Körpers, seine Kraftquelle für die Arbeitsleistung und Wärmebildung ist, dann wird jenes Material für die Erfüllung dieser Lebensaufgabe am werthvollsten sein, aus welchem die grössere Menge Zucker gebildet werden kann. Denken wir, es würde der gesammte Kohlenstoff des Fettes für die Zuckerbildung verwendet, dann würde aus circa 52 Grm. Fett 100 Grm. Zucker gebildet, während 300 Grm. Fleisch erforderlich wären, um die gleiche Menge Zucker zu bilden, abgesehen davon, dass noch ein Theil des C. des Fleisches zur Bildung von den dem Körper gar nicht zu Statuten kommenden Harnstoff verwendet wird. Die Erfahrung, welche der Wissenschaft oft voraus eilt, hat es längst

1) Sachs, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. 1882.

gefunden, dass wenn es sich um grosse Arbeitsleistung handelt oder um rasche Wärmezeugung, ein Stück Speck oder eine Portion Thran ausgiebiger sind als ein Stück Fleisch. Ernährungsversuche haben gelehrt, dass bei reichem Fettzusatz der Körper nur wenig Fleisch braucht, um auf seinem Bestande zu bleiben. Alle diese Erfahrungen dürften von dem neu gewonnenen Standpunkte ihre Erklärung finden, und die wichtigsten practisch diätetischen Fragen, wie die Feststellung des Kostmaasses für grosse Gemeinschaften, für verschiedene Arbeitsleistungen, bei verschiedenen Krankheitsformen etc. werden in Zukunft mit diesem wichtigsten Factor des Stoffumsatzes, mit dem Vermögen der Leber, aus Fett Zucker zu bilden, rechnen müssen.

XIII.

Beitrag zur Kenntniss der Umwandlung der Kohlehydrate im Magen- und Darmkanal.

(Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XL. 1887.)

Unsere Kenntniss in Bezug auf die Umwandlung der Kohlehydrate im Verdauungstracte ist noch sehr lückenhaft. Die wichtigsten Kohlehydrate, die wir als Nahrungs- oder Genussmittel einführen, sind Rohrzucker und Stärkemehl. In Bezug auf Rohrzuckerverdauung im Magen gehen die Meinungen weit auseinander. Maly¹⁾ giebt an, Rohrzucker werde nicht verändert, nach Hoppe-Seyler²⁾ wird derselbe gar nicht oder nur sehr langsam in Invertzucker umgewandelt, nach Leube's³⁾ eingehenden Versuchen ist der Magensaft im Stande, Rohrzucker zu invertiren. In Bezug auf die Verdauung des Amylums sind unsere Kenntnisse gleichfalls ziemlich mangelhaft. Die wichtigsten Versuche in Bezug auf Stärkeverdauung sind die von Brücke⁴⁾. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei Magenverdauung aus Stärke vorzüglich Erythrodextrin gebildet wird. Zucker war nicht oder nur in Spuren vorhanden; erst im Dünndarm fand sich Zucker in grösserer Menge als im Magen, dagegen enthielt derselbe kein Erythrodextrin, auch wenn noch unveränderte Stärke vorhanden war. Die eigentliche fermentative Fähigkeit wird dem Pancreassecret zugeschrieben, das Dünndarmsecret soll bei den Verdauungsvorgängen ziemlich unbetheiligt sein. Nach Hoppe-Seyler⁵⁾ wird Amylum vom

1) Maly, Chemie der Verdauungssäfte (Hermann, Handb. d. Physiol.).

2) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie 1881.

3) W. Leube, Ueber die Veränderung des Rohrzuckers im Magen des Menschen. Virchow's Archiv 88.

4) E. Brücke, Studien über die Kohlehydrate etc. Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissenschaften zu Wien. Bd. LXV.

5) a. a. O.

Magensaftes ebenso wenig verdaut als irgend eine Zuckerart, Pancreasextract verwandelt das Amylum rasch in Achroodextrin und Zucker; dagegen ist nach ihm der Darmsaft ein einfaches Transsudat, welches keine diastatische Wirkungen besitzt. Schiff und Paschutin fanden, dass Darmsaft aus Thiry'schen Fisteln Amylum in Zucker umwandle. Paschutin fand in demselben auch ein Rohrzucker umwandelndes Ferment. Maly¹⁾ hält die meisten im Dünndarm beobachteten Verdauungsvorgänge für Fäulniswirkungen, durch Bakterien hervorgerufen.

Wenn auch unser Wissen in Bezug auf die Verdauungsvorgänge im Darmtract sehr mangelhaft ist, so war doch darüber kein Zweifel, dass schliesslich die Kohlehydrate in Zucker umgewandelt und im Darm resorbirt werden. Es war für die Bedeutung der Kohlehydrate zu Ernährungszwecken und für die Rolle, die sie im Stoffwechsel spielten, ziemlich gleichgiltig, wo diese Umwandlung stattfand. Man zweifelte nicht daran, dass die Umwandlung eine Fermentwirkung sei, die schon durch den Mundspeichel eingeleitet wird und dann im Darmtract durch weiter hinzutretende Fermente fortgesetzt und beendet wird.

Diese Auffassung konnte nur so lange befriedigen, als an der Gleichartigkeit der Natur des aus Kohlehydraten (Amylum, Glycogen) in einer oder der anderen Weise gebildeten Zuckers nicht gezweifelt wurde, als der durch diastatische Fermente (Speichel und Pancreasextract) gebildete Zucker ebenso wie jeder andere im Thierkörper vorkommende Zucker von vornherein ohne weitere Forschung für Traubenzucker gehalten wurde. Durch zahlreiche neuere Arbeiten ist diese Anschauung als eine irrige beseitigt. Bis vor einigen Jahren galt es für ein Axiom, dass Amylum und Glycogen durch Speichel- und Pancreasferment in Traubenzucker umgewandelt werden. Die Umwandlung sollte eine ganz vollständige sein und auf Grund dieses Axioms glaubten sich die besten Forscher berechtigt, für die quantitative Glycogenbestimmung das Glycogen durch Speichel zu verzuckern und aus der gebildeten Zuckermenge die vorhandene Glycogenquantität zu bestimmen. Ich habe zuerst im Jahre 1876²⁾ mitgetheilt, dass es mir in keiner Weise gelungen war, Glycogen durch Speichel- oder Pancreasferment vollständig in Zucker umzuwandeln. Nach vollständig

1) a. a. O.

2) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. No. 48.

abgelaufener Fermentation war nur ein Bruchtheil des Traubenzuckers vorhanden, welcher entstehen sollte, wenn die ganze gelöste Glycogenmenge in Traubenzucker umgewandelt worden wäre, und zwar etwa 33—41% bei der Anwendung von Speichel, und 35—48% bei der Anwendung von Pancreasextract. Otto Nasse¹⁾ hat diese Beobachtung bestätigt, und zwar sowohl für Amylum wie für Glycogen, und er hat das was ich zuerst als Vermuthung ausgesprochen nachgewiesen, dass nämlich der gebildete Zucker vom Traubenzucker verschieden sei. Nasse nannte den gebildeten Zucker Ptyalose. Bald darauf haben von Mering und Musculus²⁾ den so gebildeten Zucker als zum grössten Theil mit Maltose identisch nachgewiesen. Ich habe gleichfalls zu jener Zeit den Zucker als Kalizucker isolirt und nachgewiesen, dass er ein von Traubenzucker verschiedenes Reductionsvermögen besitze³⁾ und den polarisirten Lichtstrahl in weit höherem Grade nach rechts ablenke. Ich nannte mit Rücksicht auf die Entstehungsweise den so gebildeten Zucker Fermentzucker. Er war dadurch freilich nicht als chemische Individualität charakterisirt, was das Verdienst von von Mering und Musculus ist, aber es war dadurch seine Entstehungsweise am besten bezeichnet. Kurz darauf habe ich in Gemeinschaft mit Kratschmer nachgewiesen⁴⁾, dass der in der Leber gebildete Zucker ausschliesslich Traubenzucker sei. Otto Nasse⁵⁾ hatte gleichfalls gefunden, dass „die todtenstarre Leber Traubenzucker enthalte oder vorsichtiger gesagt, eine Zuckerart, deren Reductionsvermögen durch Erhitzen mit Schwefelsäure nicht weiter erhöht wird“. Wenige Jahre später war es mir gelungen⁶⁾ nachzuweisen, dass der Blutzucker Traubenzucker sei.

Die Entdeckung, dass der durch Speichel- und Pankreasferment aus Amylum gebildete Zucker mit Maltose identisch sei, schloss sich an die schon früher bekannte Thatsache, die von O'Sullivan, Dubrunfaut, Schulze und Märker festgestellt war, dass durch

1) O. Nasse, Bemerkungen zur Physiol. d. Kohlehydrate. Pflüger's Arch. XIV. Bd.

2) v. Mering und Musculus, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. II.

3) Seegen, Ueber die Umwandlung von Glycogen durch Speichel und Pankreasferment. Pflüger's Arch. Bd. XIX.

4) Seegen und Kratschmer, Die Natur des Leberzuckers. Pflüger's Arch. Bd. XXII.

5) O. Nasse, l. c.

6) Seegen, Zucker im Blute etc. Pflüger's Arch. Bd. XXXIV.

Diastase aus Amylum nicht Traubenzucker, sondern eine Zuckerart mit geringerem Reductionsvermögen und stärkerer Ablenkung des polarisirten Lichtstrahles gebildet wurde, und es war damit ein weiterer Anhaltspunkt gewonnen, dass der durch Fermente (thierische wie pflanzliche) gebildete Zucker identisch sei und sich von jener Zuckerart unterscheide, die in anderer Weise aus Stärkemehl gebildet wird.

Es war nach diesen Erfahrungen nicht mehr gestattet, den im Verdauungstracte aus Kohlehydraten entstandenen Zucker als unzweifelhaft durch diastatische Fermente gebildet anzusehen und es war zunächst geboten, die Kohlehydrate auf ihrem Wege durch den Verdauungscanal genauer zu verfolgen und in erster Linie die Natur des gebildeten Zuckers zu constatiren.

Ich habe meine Ernährungsversuche, die ich zu dem Zwecke anstellte, um zu constatiren, aus welchem Material die Leber Zucker bildet, auch dazu benutzt, um einige Aufschlüsse über die Verdauungsproducte der Kohlehydrate zu erlangen, und will die Resultate dieser Versuche hier mittheilen. Sie bilden eben nur den Anfang für die Lösung dieser überaus wichtigen und sehr complicirten Frage.

Die Versuche, bei welchen ich die Verdauungsproducte untersuchte, waren jene, bei welchen ich die Thiere mit Rohrzucker, mit Stärkekuchen, mit Kartoffeln, mit Reis und mit Dextrinkuchen gefüttert hatte. Nachdem die für die Untersuchung bestimmten Blutarten entnommen waren, wurde das Thier getödtet, der Bauch weit geöffnet, Magen und Darm getrennt abgebunden, aufgeschnitten, der Inhalt getrennt entleert, durch Ausspritzen mit destillirtem Wasser wiederholt ausgewaschen und das Waschwasser mit dem Magen- und Darminhalt vereinigt und untersucht.

A. Rohrzuckerfütterung.

I. Das Thier erhielt 7 Tage täglich 100 Grm. Rohrzucker. Zwei Stunden nach der letzten Fütterung wurde das Thier getödtet.

1. Mageninhalt auf 500 Ccm. verdünnt, giebt im Polarisationsapparat 7% Zucker (als Traubenzucker gerechnet), durch Reduction der Fehling'schen Flüssigkeit 0,337 % Zucker, mit Schwefelsäure gekocht 5 % Zucker.

2. Im Dünndarm 0,280 Grm. Zucker.

II. Das Thier erhielt 100 Grm. Zucker täglich durch 8 Tage. Drei Stunden nach der letzten Fütterung mit 84 Grm. Zucker wurde das Thier getödtet.

1. Mageninhalt. mässig sauer. Filtrat des Mageninhalts 8,7 % Zucker durch Polarisation, 0,13 % Zucker durch Reduction.

2. Dünndarminhalt 0,117% Zucker,
0,102% „ mit Salzsäure gekocht.

III. Das durch 8 Tage mit 100 Grm. Zucker gefütterte Thier wurde drei Stunden nach Einfuhr von 70 Grm. Zucker getödtet.

1. Magen voll, Inhalt sauer, durch Polarisation 10,7% Zucker,
durch Reduction 0,3 „ „

2. Dünndarminhalt 1,25% Zucker durch Reduction.
1,14 „ „ nach Kochen mit Salzsäure.

Dünndarminhalt durch Blutkohle filtrirt, durch Drehung 0,5% (links)
durch Reduction 0,85 „

IV. Das Thier erhielt 7 Tage täglich 100 Grm. Rohrzucker. Vier Stunden nach Fütterung mit 80 Grm. Zucker wurde das Thier getödtet, durch Verhinderung wurde Dünndarm wie Mageninhalt erst nach 24 Stunden untersucht. Beide Flüssigkeiten sehr sauer.

1. Mageninhalt: durch Polarisation Null
durch Reduction 0,12
mit Säure gekocht 0,3

2. Im Dünndarm: Spuren Zucker, quantitativ nicht zu bestimmen.

V. Zwei Stunden nach der letzten Fütterung mit 100 Grm. Zucker getödtet. Mageninhalt schwach sauer. Nach 24 Stunden sehr sauer. Keine Spur einer Reduction, nur starke Biuretreaction. Darminhalt nach 24 Stunden untersucht, gleichfalls sehr sauer, Reduction minimal.

Diese Versuche ergeben: a) der Magen vermag Zucker zu invertiren; nebst einer grossen Menge Rohrzucker findet sich immer noch eine bemerkenswerthe Quantität reducirenden Zuckers. Es ist eigenthümlich, dass in allen drei Versuchen, bei welchen Zucker überhaupt nachweisbar war, immer nahezu 0,3% reducirenden Zuckers vorhanden waren. Mit Rücksicht darauf, dass unzweifelhaft schon im Magen eine Zuckerresorption stattfindet, spricht auch diese anscheinend kleine Ziffer für ein energisches Invertiren.

b) Der Dünndarminhalt enthält keinen Rohrzucker, denn sowohl im Versuche II wie im Versuche III enthält das mit Säure gekochte Dünndarmfiltrat nicht mehr Zucker als das ursprüngliche Filtrat. (Das kleine Minus liegt innerhalb der Fehlergrenzen.) Wäre Rohrzucker vorhanden, so müsste dieser durch Kochen mit Säure invertirt werden und das gekochte Filtrat einen höheren Zuckergehalt nachweisen. Der im Dünndarm vorhandene Zucker ist Invertzucker; denn das Kohlefiltrat im Versuche III ergiebt durch Linksdrehung 0,5 und durch Reduction 0,8% Zucker.

Das Nichtvorhandensein von Rohrzucker im Dünndarm spricht dafür, dass die gesammte Invertirung im Magen stattfindet und dass in dem Maasse, als sich reducirender Zucker gebildet hat, derselbe auch resorbirt wird.

c) 24 Stunden nach dem Tode und wahrscheinlich auch schon früher sind im Magen kein Zucker und im Dünndarm nur Spuren Zucker nachzuweisen. Magen- und Dünndarminhalt sind sehr sauer der Zucker hat sich in Milchsäure umgewandelt. Wahrscheinlich tritt diese Umwandlung schon viel früher ein und es ist darum gerathen, Magen- und Dünndarminhalt des getödteten Thieres rasch zu untersuchen, wenn man über die Zuckerverhältnisse Aufschluss erhalten will.

Um darüber in's Klare zu kommen, ob im Portablut Rohrucker enthalten sei, habe ich zwei Versuche angestellt. Der Zuckergehalt des Pfortaderblutes wurde in bekannter Weise bestimmt, hierauf 20 Ccm. der für die Bestimmung dienenden Flüssigkeit mit 4 Ccm. 10%iger Salzsäure in der geschlossenen Röhre durch 12 Stunden erhitzt und in der verdünnten, der Röhre entnommenen und neutralisirten Flüssigkeit abermals der Zucker bestimmt. Der Zuckergehalt war in beiden Bestimmungen derselbe.

Versuch I. Zuckergehalt des Pfortaderblutes: 0,217
in der mit Säure erhitzten Flüssigkeit: 0,212

Versuch II. Zucker im Pfortaderblut: 0,107
in der mit Säure erhitzten Flüssigkeit: 0,102

Es ist also durch die Analyse kein Rohrucker nachzuweisen. Wenn ich aber in Erwägung ziehe, dass in einzelnen meiner Versuche Rohrucker wie Invertzucker im Harne gefunden wurden¹⁾, so muss die Möglichkeit der Resorption von Rohrucker vorausgesetzt werden und das negative Ergebniss der Analyse wäre, wie dies Flügge bereits gethan, dadurch zu erklären, dass ein in mässiger Menge aufgenommener Stoff in dem Pfortaderblut zu sehr diluirt ist, um mit unseren analytischen Mitteln nachgewiesen werden zu können. So wurden z. B. in dem Versuche I bei Rohruckerfütterung²⁾ innerhalb 5 Tagen auf 250 Grm. genossenen Zuckers 15 Grm. Rohrucker + Invertzucker ausgeschieden. Es kommt also für den Tag ca. 3 Grm. Von diesen sind nahezu 3 Viertel Invertzucker; es wurden also 0,6—0,8 Grm. Rohrucker in einem Tage durch die Pfortader aufgenommen und durch die Blutwelle geführt. Wenn auch nur 200 Liter Blut innerhalb 24 Stunden durch die Pfortader eintraten, würde die aufgenommene Rohruckermenge den Zuckergehalt erst in der 4. Decimale tangiren und es ist begreiflich, dass

1) Seegen, Ueber Zucker im Harn bei Rohruckerfütterung. Pflüger's Arch. XXXVII.

2) l. c.

eine solche Differenz nicht nachweisbar ist. Denkbar wäre es, dass in einem gegebenen Momente während der stärksten Zuckerresorption die Differenz sich auch durch die Analyse kenntlich macht und darauf mag es zu beziehen sein, dass manche Untersucher, speciell Drosdorf¹⁾, Rohrzucker im Portablut nachweisen konnten.

B. Stärkekütterung.

I. Das mit 200 Grm. Stärkekuchen durch 8 Tage gefütterte Thier wurde 13 Stunden nach der Fütterung getödtet. Im Magen sind noch 100 Grm. Stärke enthalten; Mageninhalt sehr sauer, reducirt nicht. Dünndarminhalt schwach sauer, auf 73 Ccm. verdünnt, filtrirt,

für 1 Ccm. Kupferlösung verbraucht 1,2 Ccm. des Filtrates }
 „ 2 „ „ „ 2,5 „ „ „ } = 0,83% Zucker

10 Ccm., mit 2 Ccm. 10%iger Salzsäure durch 12 Stunden in der Röhre erhitzt, filtrirt. Das sehr klare schwachgelbe Filtrat neutralisirt, auf 30 Ccm. verdünnt,

für 1 Ccm. Kupferlösung verbraucht 3,3 Ccm. }
 „ 2 „ „ „ 6,8 „ „ „ } = 0,90% Zucker

Das ursprüngliche Dünndarmfiltrat wie das mit Salzsäure erhitze Filtrat hatte also nahezu denselben Zuckergehalt.

Pfortaderblut enthielt 0,156% Zucker,

mit Salzsäure erhitzt 0,148 „ „

II. Ein durch 7 Tage mit Kartoffeln gefütterter Hund wurde 3 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der letzten Fütterung mit 150 Grm. Kartoffelmus, getödtet.

Magen voll Kartoffeln, Inhalt mit Wasser verdünnt, verrührt, Magen ausgespült, filtrirt. Das Filtrat sehr sauer,

mit Jodkalium-Jodlösung bordeauxroth,

mit Jodwasser . . . violett,

durch Alkohol . . . Trübung,

reducirt minimal, eine leise Ausscheidung von Kupferoxydul an der Wandung des Proberöhrchens, starke Biuretreaction.

Mit Salzsäure durch einige Minuten gekocht 0,3% Zucker.

Dünndarminhalt filtrirt. Das Filtrat ist sehr gallig gefärbt, schwach sauer. Mit Alkohol bildet sich ein reicher, weisser Niederschlag;

durch Jodkalium-Jodlösung schwach gelb gefärbt,

durch Reduction mit Fehling'scher Lösung 0,66% Zucker

mit Salzsäure in der Röhre erhitzt . . . 0,87 „ „

Von dem Filtrate wurden 40 Ccm. mit 400 Ccm. absolutem Alkohol versetzt und vom Niederschlage abfiltrirt.

Das Filtrat giebt durch Reduction 0,52% Zucker

mit Salzsäure erhitzt 0,45 „ „

III. Ein mit Kartoffelkuchen durch 7 Tage gefütterter Hund wurde 7 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der letzten Fütterung mit 150 Grm. Kuchen, getödtet.

Im Magen viel Kartoffeln, sehr sauer. Spur einer Reduction, mit Salzsäure einige Minuten gekocht 0,05% Zucker, Dünndarminhalt auf 140 Ccm. gebracht, filtrirt, das Filtrat giebt mit Alkohol einen reichen weissen Niederschlag,

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I.

mit Jodkalium-Jodlösung schwach gelb gefärbt,
 durch Reduction mit Fehling'scher Lösung 1,08% Zucker
 mit Salzsäure in der Röhre erhitzt 1,3 " "
 50 Ccm. des Filtrates mit 500 Ccm. absoluten Alkohols gefällt, filtrirt. Filtrat
 zur Trockne eingedampft, gelöst, filtrirt.

Filtrat mit Fehling'scher Lösung 1% Zucker

" " Salzsäure in der Röhre erhitzt . . 1 " "

Pfortaderblut enthält 0,210 " "

" mit Salzsäure erhitzt . . 0,210 " "

IV. Hund durch 4 Tage mit Kartoffeln gefüttert, 12 Stunden nach der
 letzten Fütterung getödtet. Mageninhalt sehr sauer, Kartoffeln makroskopisch
 wenigstens nicht nachweisbar.

mit Jodkalium-Jodlösung Bordeauxfarbe,

mit Alkohol Trübung, mit Fehling'scher Lösung starke Biuretreaction
 leiser Anflug von Kupferoxydul,

mit Salzsäure gekocht, ebenfalls nur schwache Reduction, Biuretreaction.

Dünndarminhalt, mit Jodkaliumjodlösung schwach gelb,

Das Filtrat mit Fehling'scher Lösung . . 0,4%
 mit Salzsäure in der Röhre . . 0,5%.

Von dem Filtrate 50 Ccm. mit 500 Ccm. absolutem Alkohol gefällt, das

Filtrat mit Fehling'scher Lösung 0,2% Zucker

" " Säure in der Röhre . . 0,17 " "

Plortaderblut enthält 0,102 " "

" mit Säure in der Röhre 0,130 " "

Die zwar genau neutralisirte, der Röhre entnommene Flüssigkeit entfärbte
 die Fehling'sche Lösung, ohne dass eine Ausscheidung erfolgte. Der Schluss-
 punkt der Reaction war nicht ganz genau zu präcisiren und nur durch das
 Mittel aus einigen Versuchen annähernd festzustellen.

V. Ein Hund wurde einige Tage mit Reis gefüttert, vier Stunden nach
 der letzten Fütterung getödtet, der Mageninhalt war mässig sauer. Mit
 Fehling'scher Lösung energische Biuretreaction mit einer Spur von Re-
 duction. Mit Salzsäure einige Minuten gekocht, ist die Reduction eine wesent-
 lich stärkere.

Dünndarminhalt mit Fehling'scher Lösung 1,04% Zucker

" mit Salzsäure in der Röhre 1,8 " "

50 Ccm. durch 500 Ccm. absoluten Alkohol gefällt, filtrirt.

Das Filtrat enthält 1% Zucker

mit Salzsäure erhitzt 0,95 " "

Diese Versuche ergeben:

a) bei Fütterung mit Kohlehydraten (Stärkemehlkuchen, Kar-
 toffeln und Reis) wird im Magen Erythrodextrin gebildet und nur
 minimale Spuren von Zucker. Diese Erfahrungen sind in voller
 Uebereinstimmung mit den Ergebnissen jener Versuche, welche
 Brücke angestellt hatte. Die Natur des gebildeten Zuckers ist,
 da derselbe nur in Spuren auftritt, nicht zu ermitteln, ebenso wenig

lässt sich feststellen, ob derselbe schon durch den Mundspeichel gebildet werde.

b) Der Dünndarm enthält Dextrin. Es geht dies daraus hervor, dass der mit Säure erhitze Dünndarminhalt einen grösseren Zuckergehalt ergibt. Der Dextringehalt ist in seinem Verhältnisse zum Zuckergehalt sehr verschieden; er ist bei der Stärkefütterung nahezu Null, bei der Kartoffelfütterung beträgt er $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{3}$ des Zuckergehaltes, bei der Reisfütterung finden wir nahezu ebenso viel Dextrin als Zucker im Dünndarm. Es hängt dies wahrscheinlich mit dem Verdauungsstadium zusammen, in welchem die Untersuchung ausgeführt wird. Das Dextrin ist, da es durch Jodkaliumlösung nicht gefärbt wird, zweifellos Achroodextrin, wie dies gleichfalls bereits Brücke angegeben hat.

c) Das wichtigste Ergebniss dieser Versuche ist, dass der im Dünndarm gefundene Zucker Traubenzucker ist. Bei allen unseren Versuchen enthält nach Fällung des Dextrins durch absoluten Alkohol das Filtrat eine Zuckerart, deren Reductionsvermögen durch Erhitzen mit Salzsäure in der geschlossenen Röhre nicht erhöht wird. Der Zuckergehalt ist vor und nach der Erhitzung mit Säure derselbe, oder er ist in einigen Versuchen, wie in Versuch II, IV und V, selbst um ein geringes vermindert, eine Verminderung, die noch der Fehlergrenze sehr nahe steht.

Wie die Umwandlung der Stärke in Dextrose zu Stande kommt, auf welchem Wege, durch welche Agentien, bleibt späteren Forschungen vorbehalten. Sollte die Stärke zuerst in Maltose umgewandelt worden und diese durch den Einfluss des Dünndarmsecretes in Dextrose übergeführt worden sein? H. T. Brown und J. Heron¹⁾ haben nach dieser Richtung interessante Versuche mitgetheilt. Sie haben Stärke mit Pancreasinfus digerirt und fanden bei lange fortgesetzter Digestion auf 55,5 Theile Maltose 32,7 Dextrose, ferner haben sie Maltose und Pancreasinfus digerirt und nach 16 Stunden hatten sich 16,2% Dextrose gebildet. Weit stärkere Wirkung fanden sie, wenn sie Dünndarmstücke auf Stärkekleister einwirken liessen und am energischsten war die Wirkung auf Lösung von Maltose; als nämlich 100 Ccm. 3%iger Maltoselösung mit 5 Grm. trockenen Darmes, der die Peyer'schen Drüsen enthielt, 16 Stunden bei 40° digerirt wurden, zeigte sich, dass eine vollständige Umwandlung der Maltose sich vollzogen hatte. Wenn die Umwand-

1) Brown und Heron, Liebig's Annalen Bd. 204.

lung im lebenden Körper in gleicher Weise von Statten ginge, müsste doch auch in einem oder dem andern Versuche, bei noch nicht abgeschlossenem Umwandlungsprocesse, Maltose im Dünndarm angetroffen werden, was in unseren Versuchen nie der Fall war.

d) Ueberraschend ist es, dass selbst bei der reichsten Stärkefütterung und bei der verschiedenartigsten Form, in welcher die Stärke dem Thiere geboten wird, im Magen und Dünndarm doch nur verhältnissmässig kleine Mengen von den Umwandlungsproducten, resp. Dextrin und Zucker, vorhanden sind. Etwas Aehnliches hat Schmidt-Mühlheim¹⁾ in Bezug auf die Producte der Eiweissverdauung gefunden. Die Menge der im Magen vorhandenen gelösten und verdauten Eiweissstoffe war zu allen Zeiten der Verdauung annähernd dieselbe. Es scheint, dass in dem Maasse, als die löslichen Verdauungsproducte sich bilden, auch eine Resorption derselben sich vollzieht, so dass eine Anhäufung der Verdauungsproducte im Magen und Darmcanal nie stattfindet.

e) Ich habe in einzelnen Versuchen den Zuckergehalt des Pfortaderblutes direct und in der mit Salzsäure behandelten und in der Glasröhre durch 12 Stunden erhitzten, aus dem Blute stammenden Flüssigkeit bestimmt. In zwei Versuchen war der Zuckergehalt genau derselbe und zwar im Versuch I und III, dagegen war im Versuche IV der Zuckergehalt des Pfortaderblutes 0,102 und mit Salzsäure erhitzt 0,130. Die Versuche, die freilich nicht zahlreich genug sind, würden also das Resultat ergeben, dass der Zucker des Pfortaderblutes Dextrose ist, dass ferner in einzelnen Versuchen im Blute Dextrin durch seine Umwandlung in Zucker nachzuweisen ist. Die negativen Befunde können nicht auf Abwesenheit von Dextrin mit Bestimmtheit gedeutet werden, da minimale Dextrinmengen bei der Umwandlung kaum durch unsere analytischen Behelfe nachzuweisen wären. Ein einziges positives Resultat ist darum sehr bedeutungsvoll, weil es die Möglichkeit einer solchen Resorption constatirt.

1) Schmidt-Mühlheim, Untersuchungen über die Verdauung der Eiweisskörper. Du Bois' Archiv 1879.

XIV.

Ueber Rückstauung des Leberblutes bei gehemmtem Abfluss durch die Lebervenen.

(Centralblatt für die med. Wissenschaften 1887, No. 19.)

Ich habe, um den Nachweis zu liefern, dass die Leber Zucker bildet, in einer grossen Reihe von Versuchen das Pfortaderblut und das Lebervenenblut getrennt gesammelt und in beiden den Zucker bestimmt¹⁾. Ich habe bei diesen Versuchen zuerst das Pfortaderblut und nachher das Lebervenenblut gesammelt. Ausnahmslos fand ich das Lebervenenblut beträchtlich reicher an Zucker, als das der Pfortader. — Um dem Einwurfe zu begegnen, dass die Zuckervermehrung durch den operativen Eingriff veranlasst sei, habe ich vor einiger Zeit in einer Reihe von Versuchen zuerst das Lebervenenblut aufgefangen und nachher das Pfortaderblut durch die in die Milzvene eingeführte Canüle gesammelt. Das Verhältniss blieb dasselbe, das Lebervenenblut enthielt 0,08 bis 0,14 % mehr Zucker, als das Blut der Pfortader. Ich wollte nun sehen, ob es sich ebenso verhalte, wenn das Venenblut durch directen Einstich in eine Lebervene entnommen wird. In meinen früheren nach dieser Methode ausgeführten Versuchen²⁾ hatte ich gleichfalls zuerst Portablut und nachher mittels Einstich Lebervenenblut dem Thiere entzogen und dabei das Lebervenenblut stets beträchtlich reicher an Zucker gefunden. Als ich nun in umgekehrter Weise den Versuch anstellte, war ich überrascht, ein anderes Resultat zu erhalten. Es enthielt nämlich in dem angestellten Versuche

1) Seegen, Zucker im Blute, seine Quelle und seine Bedeutung. Plüger's Archiv XXXIV. — Ueber Zucker im Blute mit Rücksicht auf Ernährung I. und II. Ebendas, XXXVII. u. XXXIX.

2) l. c.

Versuch I.

- a) das Lebervenenblut 0,285 % Zucker,
- b) das Pfortaderblut . 0,250 " "

Es war dies, wenn ich von Zuckerfütterungsversuchen absehe, das erste Mal unter allen von mir angestellten Versuchen, und deren Zahl beträgt mehr als 60, dass ich das Pfortaderblut nahezu ebenso zuckerreich fand, als das Lebervenenblut. Ich konnte mir die Ursache dieses befremdlichen Vorkommnisses nicht erklären. Bei einer späteren Gelegenheit wollte ich die in einer Zeiteinheit die Leber durchströmende Blutmenge durch Messung des aus den Lebervenen ausströmenden Blutes bestimmen, und zu diesem Zweck wurde nach dem von Bernard angegebenen Verfahren eine Canüle von der V. jugularis ext. aus am Herzen vorüber in die untere Hohlvene bis knapp über das Zwerchfell geführt¹⁾. Die Hohlvene im Bauchraume wurde oberhalb der Nierenvenen ligirt. Das Blut strömte sehr langsam aus. Ich entnahm dann noch, während die in die Hohlvene eingeführte Canüle liegen blieb, aus der schon früher durch die Milzvene eingeführten Canüle einiges Blut aus der Pfortader und bestimmte abermals in den beiden Blutarten den Zuckergehalt. Auch hier erhielt ich das überraschende Resultat, dass das Pfortaderblut ebenso zuckerhaltig war, wie das der Lebervene. Die Versuchsergebnisse waren:

Versuch II.

- a) Lebervenenblut 0,20 % Zucker,
- b) Pfortaderblut . 0,21 " "

Das langsame Ausströmen des Lebervenenblutes aus der Canüle musste den Verdacht erwecken, dass bei dieser Versuchsanordnung das Ausströmen des Leberblutes grösseren Hindernissen begegnete, als bei den früheren nach v. Mehring's Methode ausgeführten Versuchen, das möglicherweise ein Theil des Leberblutes nach rückwärts, d. i. gegen die Pfortader abströmt. Eine solche Annahme gäbe die Erklärung für den auffallenden Zuckerreichthum des Pfortaderblutes, oder, anders ausgedrückt, für die Uebereinstimmung im Zuckergehalte zwischen Pfortader- und Lebervenenblut. In diesem Sinne wäre auch das Resultat bei dem Einstichversuche

1) Herr College v. Basch hatte die Freundlichkeit den vivisectionistischen Theil der Versuche auszuführen.

(Versuch I) zu deuten. Bei diesem Versuche war nämlich die Canüle, die in die Lebervene eingestochen war, nach der Blutentnahme darin zurückgeblieben, einer der Abflusswege war dadurch ausgeschaltet und es war denkbar, dass dadurch das Abströmen des Lebervenenblutes wesentlich beeinträchtigt war.

Um mich zu überzeugen, ob sich diese Thatsachen in diesem Sinne deuten lassen, war es nötig, zu untersuchen, ob wirklich ein Zurückströmen des Lebervenenblutes durch die Pfortader möglich sei. Ich machte zu diesem Zwecke zwei darauf Bezug habende Versuche.

Versuch III.

Es wurde eine Canüle durch die Milzvene bis in den Pfortaderstamm eingeführt, eine Blutprobe entnommen, darauf wurde die Canüle vorgeschoben, der Hilus der Pfortader unterbunden und ebenso die Hohlvene über dem Zwerchfell ligirt und abermals die in die Milzvene eingeführte durch einen Obturator geschlossene Canüle geöffnet, Pfortaderblut entnommen und in diesen beiden Blutproben der Zucker bestimmt. Das Ergebniss war:

Pfortaderblut I	0,13,
„ II	0,19.

Bei der Section des Thieres fand sich, dass der Pfortaderstamm nicht hoch genug unterbunden war und dass das sub II. gesammelte Blut noch zum Teil aus dem in die Leber strömenden Blute stammte.

Versuch IV.

Es wurde abermals eine Canüle durch die Milzvene in den Pfortaderstamm eingeführt und eine Probe Pfortaderblut entnommen. Jetzt wurde die Canüle sehr weit bis in die Leber vorgeschoben und nun der Hilus hoch oben unterbunden, so dass gar kein Blut mehr einströmen konnte. Es wurde nun gleichfalls die Hohlvene oberhalb des Zwerchfelles unterbunden, so dass ein Ausströmen des Blutes unmöglich war. Jetzt zog ich abermals den Obturator der in die Milzvene eingeführten Canüle zurück und tropfenweise strömten 27 Cctm. Blut aus der Leber durch die Canüle. Die Zuckerbestimmung ergab:

Portablut I	0,09,
„ II	0,21.

Es ist durch diese Versuche der Beweis geliefert, dass das Leberblut, bei gehemmtem Abfluss, durch die Pfortader zurückströmen konnte¹⁾. Zugleich gaben die Resultate der Zuckerbestimmungen einen weiteren Beweis dafür, dass die Zuckerbildung in der Leber vor sich gehe, da das auf anomalem Wege aus der Leber ausströmende Blut mit diesem Zucker befrachtet war.

1) Ich glaube mich zu erinnern, von Versuchen gelesen zu haben, welche die Möglichkeit des Rückströmens des Leberblutes zum Gegenstande haben. Wenn diese Thatsache schon bekannt ist, mögen meine Versuche nur als eine Bestätigung derselben angesehen werden.

XV.

Ueber Zuckerbildung in der Leber und über den Einfluss der Chloroformnarkose auf dieselbe.

(Centralblatt für die med. Wissenschaften 1887, No. 31 u. 32.)

In einer vorläufigen Mittheilung an die k. k. Gesellschaft der Aerzte¹⁾ in Wien berichtet Dr. Abeles, dass er vergleichende Zuckerbestimmungen zwischen dem durch directe Einführung eines Katheters in die Lebervene (nach Stricker's Methode) gewonnenem Blute und dem arteriellen Blute angestellt habe, und dass aus den Ergebnissen dieser Analysen sich nicht mit Sicherheit erschliessen lasse, dass die Leber im physiologischen Zustande Zucker bilde, wenn es „auch möglich und bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich sei, dass sie stetig oder auf gewisse physiologische Reize hin kleine Mengen Zucker bilde. Keineswegs ist bei dieser Blutgewinnungsmethode eine Zuckerbildung in der Leber in dem Umfange nachzuweisen, wie dies von Seegen bei Anwendung einer anderen Blutgewinnungsmethode geschehen ist.“

Ich habe, um das Leberblut zu gewinnen, zwei Methoden angewendet, und zwar wurde das Blut entweder nach der von v. Mering angegebenen Methode gewonnen durch Einführung einer Canüle in die Vena cava ascendens bei Unterbindung derselben über der Vena renalis und im Brustraume über dem Zwerchfell, oder es wurde das Lebervenenblut gewonnen durch Einstich einer ad hoc construirten Canüle in eine aus der Leber austretenden Lebervene. Nach der ersten Methode habe ich 27 und nach der zweiten Methode 31 Versuche ausgeführt²⁾. Der Zuckergehalt des so gewonnenen Blutes wurde stets mit dem aus der Pfortader desselben

1) Anzeiger der k. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien. No. 18.

2) Seegen, Studien über Stoffwechsel, Berlin 1887, und Pflüger's Archiv. Bd. 34, 37, 39.

Thieres entzogenem Blute verglichen. Wenn ich von 4 Versuchen absehe, bei welchen durch sehr reichen Zucker- oder Dextringenuss das innerhalb zwei Stunden nach der Fütterung entzogene Pfortaderblut so zuckerreich war, dass ein bemerkenswerther Unterschied in dem Zuckergehalte der beiden Blutarten nicht zur Erscheinung kommen konnte, gaben die anderen 57 Versuche ausnahmslos das Resultat, dass das aus der Leber strömende Blut beträchtlich zuckerreicher sei, als das in die Leber eintretende Blut. Die Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten war eine sehr verschiedene, sie betrug bei den 27 Versuchen nach der ersten Methode 11 Mal von 0,02—0,1, in 11 Versuchen von 0,1—0,15 und 5 Mal von 0,2—0,26. In den 34 Versuchen nach der zweiten Methode war die Differenz 17 Mal unter 0,1, in 16 Versuchen war sie von 0,1—0,15, und nur 1 Mal über 0,2. Wodurch es begründet ist, dass die Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten in so weiten Grenzen wechselt, ist mir nicht bekannt. Wahrscheinlich haben die verschiedensten Factoren darauf Einfluss, so z. B. Grösse, Alter und Ernährungsstand des Thieres, vielleicht auch das Verdauungsstadium, in welchem sich das Versuchsthier befindet; denn unzweifelhaft wird diese Leberfunction, wie die meisten Körperfunktionen, in ihrer Intensität durch viele Momente beeinflusst. Darüber können nur zahlreiche, in Bezug auf die Einwirkung jedes einzelnen Factors angestellte Versuche Aufschluss geben.

Als Mittel meiner 27 Versuche nach der ersten Methode erhielt ich Zuckergehalt des Pfortaderblutes 0,155 %,

„ „ Lebervenenblutes 0,284 %.

Die Differenz zu Gunsten des Lebervenenblutes war + 0,129 % = 83 % des Zuckergehaltes des Pfortaderblutes.

Als Mittel von 34 Versuchen nach der zweiten Methode erhielt ich Zuckergehalt des Pfortaderblutes 0,138 %,

„ „ Lebervenenblutes 0,232 %.

Differenz zu Gunsten des Lebervenenblutes war + 0,094 % = 68 % des Zuckergehaltes des Pfortaderblutes.

Die Differenz ist bei diesen Versuchen kleiner, weil bei einer nicht geringen Zahl von Versuchen, bei welchen die Canüle in eine Lebervene eingestossen wurde, diese einriss, die Canüle herausgeschleudert wurde und das Blut in den Bauchraum floss, aus dem es zur Analyse genommen wurde, es war aber solchem Blute auch

Blut aus der Vena cava beigemischt und der Zuckergehalt dadurch diluirt.

Bernard¹⁾ hat bei einigen späteren, an lebenden Thieren angestellten Versuchen eine Sonde durch die rechte Jugularvene in die Vena cava inferior bis über die Einmündungsstelle der Nierenvene eingeführt und Blut (A) aspirirt, dann wurde die Sonde bis in die Höhe des Zwerchfells zurückgezogen und die Hohlvene zwischen Sonde und Nierenvene comprimirt und abermals Blut (B) aspirirt. Das Blut A enthielt 0,05 ‰, das Blut B 0,11 ‰ Zucker. Dem Blut B, welches das Leberblut enthielt, konnte aber auch noch von der Vena cava superior oder resp. aus dem Herzen zuströmendes Blut beigemischt sein; trotzdem war die Differenz beträchtlich.

Nach drei verschiedenen Methoden ist also der Nachweis geliefert, dass das aus der Leber strömende Blut beträchtlich mehr Zucker enthält, als das in die Leber strömende Blut. Ich hätte mir es vielleicht ersparen können, auf gegentheilige Versuche einzugehen, aber bei der grossen Bedeutung der Frage muss jeder Thatsache Rechnung getragen werden, welche geeignet ist, einen Zweifel wachzurufen. Die Zuckerbildung in der Leber ist eine physiologische Function von so hoher Bedeutung für das normale Leben, dass deren Erkenntniss endgültig geklärt und festgestellt werden muss.

Ich habe daher nach der neuen Methode eine Reihe von Versuchen angestellt, deren Ergebniss ich hier in Kürze mittheilen will. Die Methode von Stricker schliesst sich an die von Bernard an, er führt eine hohle, am unteren Ende etwas gekrümmte Metallcanüle durch die V. jugul. dextra in die V. cava sup. und am Herzen vorbei in die V. cava inferior und von da durch einen geschickten Handgriff in eine der vielen Lebervenen, die in die V. cava einmünden. Darin besteht der grosse Fortschritt, denn es bedarf jetzt keiner Compression der Hohlvene oder der Nierenvene, das Blut, welches in Tropfen ausströmt, stammt unzweifelhaft aus einer Lebervene. Es gelingt nicht immer leicht, in eine Lebervene zu gelangen. Die erste Schwierigkeit besteht darin, dass die eingeführte Sonde zuweilen in's Herz geräth, und es war bei manchen Versuchen nöthig, eine breite Wunde in die Brusthöhle zu machen, um mit Hülfe des tastenden Fingers

1) Bernard, Leçons sur le Diabète, übersetzt von Posner, Berlin 1878.

zu ermitteln, dass diese Klippe umgangen sei. Die volle Ueberzeugung, dass man in eine Lebervene eingedrungen, kann man sich auch nur dann verschaffen, wenn man einen breiten Schnitt in den Bauch macht, durch diesen die Leber aufsucht und durch Tasten die in einem grösseren oder kleineren Lappen eingebettete Canüle fühlt. Der geübte Operateur hat wahrscheinlich das Gefühl, dass er aus der Vena cava in eine Lebervene gelangt ist, aber darauf wollte ich mich doch nicht verlassen, und das Blut wurde nie gesammelt, ehe nicht durch Palpation die Anwesenheit der Canüle in einem Leberlappen constatirt war. Die Operation ist oft in wenigen Minuten vollendet, zuweilen dauert sie beträchtlich länger, und es geschieht überdies nicht selten, dass die Canüle von Gerinnsel verstopft ist und dass kein Blut abströmt, ehe nicht diese Gerinnsel entfernt sind. Das Blut selbst strömt tropfenweise, etwa 7 Tropfen in 5 Secunden, und es dauerte nicht selten 8—10 Minuten ehe ich 30 Cctm. Lebervenenblut gesammelt hatte. Bei den ersten Versuchen musste ich das Lebervenenblut mit Carotisblut vergleichen, da die Operateure besorgten, dass die zur Entnahme des Portablutes nöthige Procedur, wie das weite Oeffnen des Bauches etc. das spätere Einführen der Canüle in die Lebervene erschweren könnte. Bei den späteren Versuchen wurde die Besorgniss nicht mehr gehegt und ich entnahm in gewohnter Weise zuerst Portablut und dann das Lebervenenblut. Um mich zu überzeugen, ob die Einführung der Canüle einen Einfluss auf die Lebercirculation übe, habe ich in vielen Versuchen nach der Entnahme des Pfortaderblutes und während die Canüle in der Leber lag, Portablut (2) in gewohnter Weise entnommen und den Zuckergehalt bestimmt. Endlich habe ich, um mich zu überzeugen, ob das Unterbinden der V. cava im Brust- und Bauchraum von Einfluss auf die Zuckerausscheidung sein könnte, nach der Blutentnahme aus der V. hep. die Hohlvene nach v. Mering's Methode abgeschnürt und Blut aus der Canüle (Lebervenenblut 2.) ausströmen lassen, welches dann nicht in Tropfen, sondern im starken Strome herauskam, und dessen Zuckergehalt gleichfalls bestimmt wurde.

Prof. Stricker, der Vorstand des Instituts für experimentelle Pathologie, und seine beiden Assistenten Dr. Gärtner und Dr. Ikałowicz haben die sehr complicirten und zeitraubenden Operationen ausgeführt und allen meinen Wünschen in collegialster Weise Rechnung getragen, wofür ich ihnen meinen wärmsten Dank sage. Die 7 ersten Versuche wurden an narkotisirten Thieren

gemacht, die letzten 5 wurden von mir und den beiden genannten Assistenten an nicht narkotisirten Thieren ausgeführt.

Die nachstehende Tabelle enthält die Versuchsergebnisse.

Thiere in Chloroformnarkose.

Versuchs- nummer.	Zuckergehalt in Procenten im				
	Carotis- blut	Porta- blut.	Lebervenen- blut.	Portablut 2.	Lebervenen- blut 2.
I	0,123	—	0,160	0,148	—
II	0,147	—	0,196	0,176	—
III	0,143	—	0,207	0,180	0,177
IV	0,143	—	0,204	—	0,213
V	—	0,106	0,162	—	0,172
VI	—	0,153	0,230	—	0,270
VII	0,158	—	0,212	—	—

Die Ergebnisse dieser Versuche sind folgende:

1. Ausnahmslos enthält das Lebervenenblut mehr Zucker als das Carotis- oder Pfortaderblut. Die Differenz ist am geringsten im Versuch I, sie beträgt 0,037; sie beträgt in den meisten anderen Versuchen zwischen 0,05—0,06 und im Versuche IV nahezu 0,08. Im Mittel aus allen 7 Versuchen enthält das Carotis- oder Portablut 0,139 % Zucker und das Lebervenenblut 0,196 %. Die Differenz zu Gunsten des Lebervenenblutes beträgt ca. 40 %. Es ist vollkommen richtig, dass diese Differenz geringer ist, als diejenige, die ich bei Blutgewinnung nach den anderen Methoden gefunden habe. Nach der ersten Methode beträgt das (aus den Mittelzahlen gewonnene) Zuckerplus des Lebervenenblutes 83 % und nach der zweiten Methode ist das Zuckerplus des Lebervenenblutes 68 % vom Zuckergehalte des Pfortaderblutes.

Zu berücksichtigen ist, dass bei diesen Versuchen, wie bei den meisten dieser Reihe, das Lebervenenblut mit Carotisblut verglichen wurde, während ich in allen früheren Versuchereihen Lebervenenblut mit Portablut verglichen habe, d. h. das in die Leber ein- und ausströmende Blut. Aus einer Reihe von 31 Versuchen, die ich angestellt habe, ergibt sich der mittlere Zuckergehalt des Carotisblutes 0,146 % und der des Portablutes 0,131 %. Wäre für die Versuche dieser Reihe Portablut ausnahmslos als Vergleichsobject genommen worden, dann hätte sich die als Mittelzahl gefundene Differenz beträchtlich grösser herausgestellt.

Aber wenn selbst die volle Berechtigung dieser Mittelzahl zugestanden wird, sagt sie nur, dass in dem nach dieser Methode gewonnenen Lebervenenblut der Zuckergehalt geringer sei, als in dem nach den von mir angewendeten Methoden gewonnenen. Aber andererseits bestätigen alle diese Versuche, dass das Blut bei seinem Austritte aus der Leber eine grössere Zuckermenge enthält als bei seinem Eintritte, dass es also in der Leber mit Zucker befrachtet wurde. Und dass diese Menge keine kleine ist, wollen wir z. B. an dem Versuche I nachweisen, bei welchem das durch die Leber strömende Blut die kleinste Zuckermenge aufgenommen hat. Die Differenz im Zuckergehalt des Pfortader- und Lebervenenblutes beträgt in diesem Falle nur 0,037 %. Das Versuchsthier hatte eine Grösse von ca. 12 Kilo. Bei einem Thiere von 10 Kilo strömen nach meinen Versuchen¹⁾ ca. 232 Liter Blut innerhalb 24 Stunden durch die Pfortader in die Leber. Diese Ziffer ist gewiss zu klein angenommen, da durch Abschnürung der V. lienalis das aus der Milz in die Pfortader gelangende Blut ausgeschlossen wurde. Wenn die durch die Leber strömenden 232 Liter auch nur 0,037 Grm. Zucker daselbst aufnehmen, entfernen sie derselben im Laufe von 24 Stunden 85,8 Grm. Zucker, eine Ziffer, die doch gross genug ist, um eine ganz respectable Zuckerbildung in der Leber zu illustriren.

2. Bei den drei ersten Versuchen habe ich Portablut genommen, nachdem ich das Lebervenenblut gesammelt hatte und während die Canüle in der Leber steckte. Der Zuckergehalt dieses Pfortaderblutes war immer grösser als der des Carotisblutes. Da aber ausnahmslos das Pfortaderblut zuckerärmer ist als das arterielle Blut, kann dieser auffallend grössere Zuckergehalt nur auf ein Zurückströmen des Leberblutes durch die Pfortader zu beziehen sein.

3. Beim Unterbinden der V. cava strömt eine reichere Blutmenge durch die in der Leber steckende Canüle. Der Zuckergehalt desselben war zweimal kaum nennenswerth grösser als der des ohne Unterbindung tropfenweise gewonnenen Lebervenenblutes, in einem Versuche ist er kleiner, und nur im Versuche VI um 0,04 % höher. Eine nach einer Richtung constante Einwirkung der Unterbindung konnte ich nicht erkennen.

Wenn mich auch die besprochenen, nach Stricker's Methode

1) l. c.

angestellten Versuche darüber beruhigten, dass das Resultat derselben die Zuckerbildung in der Leber nicht in Frage stelle, sondern im vollsten Maasse bestätige, war es doch nicht zu leugnen, dass die gefundene Zuckermenge weit hinter der zurückstehe, die ich in dem nach anderen Methoden gesammelten Lebervenenblute gefunden hatte, und ich suchte der Ursache dieses verschiedenen Befundes nachzuforschen.

Zum kleinen Theile war die Differenz erklärlich durch das Vergleichen des Lebervenenblutes mit arteriellem Blute statt mit Portablut. Eine weitere Ursache des geringeren Zuckergehaltes war auch darin zu suchen, dass ein Theil des gebildeten Zuckers mit dem in Folge der Stauung durch die Pfortader abfließenden Blute ausgeführt wird, und dass dadurch das Lebervenenblut zuckerärmer wurde. Ich dachte nun daran, den Einfluss der Narcose auf Zuckerbildung zu prüfen. Alle meine nach den oben dargelegten zwei Methoden ausgeführten Versuche waren an Thieren ausgeführt, die nicht narcotisirt waren. Denn da schon wiederholt nach lange anhaltender Chloroformnarcose Zucker im Harn nachgewiesen war, lag der Verdacht nahe, dass durch Anästhetica der Zuckergehalt des Blutes, also auch die Zuckerbildung in der Leber anomal gesteigert sein könnte. Die Versuche in Stricker's Laboratorium wurden, wie dies dort Sitte ist, nur an chloroformirten Thieren ausgeführt. Sollte der Vermuthung entgegen durch die Narcose die Zuckerbildung in der Leber vermindert und dadurch die Differenz in den erhaltenen Resultaten veranlasst sein?

Ich habe, um diese Zweifel zu lösen, 4 Versuche ganz in der oben beschriebenen Weise an nicht narcotisirten Thieren ausgeführt und lasse die Resultate hier folgen.

Thiere nicht chloroformirt.

Versuchs- nummer.	Zuckergehalt in Procenten.		
	Portablut.	Lebervenen- blut.	Portablut 2.
VIII	0,101	0,258	0,116
IX	0,090	0,175	0,119
X	0,107	0,209	0,147
XI	0,120	0,287	0,165

Diese 4 Versuche haben ein Resultat gegeben, welches in voller Uebereinstimmung ist mit demjenigen, welches ich in meinen früheren nach anderen Methoden ausgeführten Untersuchungen gefunden habe. In zwei Versuchen, IX und X, überstieg das Lebervenenblut dasjenige der Pfortader um 0,085 und um 0,102 %, und diese Versuche waren an riesig grossen Hunden von 30 Kilo und darüber angestellt (da keine anderen zu beschaffen waren). In den Versuchen VIII und XI war die Differenz 0,157 und 0,167 %. Als Mittel aus allen 4 Versuchen ergibt sich als Zuckergehalt für das Pfortaderblut 0,102 % und für das Lebervenenblut 0,232 %. Das Lebervenenblut ist um 0,130 Mgrm. oder um mehr als 100 % reicher als das Pfortaderblut.

Die Prüfung des Pfortaderblutes 2., welches gesammelt wurde, während die Canüle in der Leber lag, gab auch bei diesen Versuchen einen höheren Zuckergehalt; in den 3 letzten Versuchen beträgt die Differenz zwischen dem zuerst und dem zuletzt gesammelten Pfortaderblut 0,03—0,04, also 30—40 % des ursprünglichen Zuckergehaltes.

Die Versuchsergebnisse lassen sich in folgenden Punkten resumiren:

a) Die vergleichenden Blutanalysen zwischen Carotis- oder Pfortaderblut einerseits und dem durch directe Blutentziehung aus der Lebervene (nach Stricker's Methode) gesammelten Blute andererseits zeigen ausnahmslos einen grösseren Zuckerreichthum des Lebervenenblutes. Die Differenz im Zuckergehalte ist geringer bei chloroformirten Thieren als bei nicht chloroformirten Thieren, sie ist aber auch bei jenen so bedeutend, um mit Bestimmtheit die Zuckerbildung in der Leber erkennen zu lassen.

b) Bei nicht chloroformirten Thieren ist der Zuckerreichthum des direct gesammelten Lebervenenblutes weit grösser als bei chloroformirten Thieren, und während die Differenz zwischen dem Zuckergehalte des in die Leber und des aus der Leber strömenden Blutes in der Chloroformnarcose kaum mehr als 40 % beträgt, ist sie bei nicht chloroformirten Thieren mehr als doppelt so gross. Wenn man nicht annehmen will, dass die Thiere auf die Schmerzempfindung durch Zuckerbildung in der Leber reagiren (!), kann die Thatsache nur so aufgefasst werden, dass durch Chloroformnarcose die Zuckerbildung in der Leber gehemmt wird.

c) Ob, und in wie weit die Methode der Gewinnung des Leberblutes auf den Zuckergehalt desselben von Einfluss ist, könnte nur dann ersichtlich gemacht werden, wenn gleich viele und unter ganz gleichen Bedingungen gemachte Versuche nach den verschiedenen Methoden vorlägen. Aus meinen bisherigen, an nicht chloroformirten Thieren gemachten Versuchen lässt sich nur mit Bestimmtheit sagen, dass die Unterbindung der Vena cava keinen Einfluss auf Erhöhung des Zuckergehaltes haben kann.

d) Die Methode der Gewinnung des Lebervenenblutes durch Einführung einer Canüle von der V. jugularis in die Lebervene ist unzweifelhaft ein grosser Fortschritt im Vergleiche zu jener Methode, welche einen grossen schmerzhaften und die gesammte Circulation beeinflussenden Eingriff wie die Unterbindung der Vena cava im Brust- und Bauchraume nöthig macht. Aber von der anderen Seite weist der grössere Zuckergehalt des Portablutes, welches gesammelt wird, während die Canüle in der Leber liegt, darauf hin, dass durch jene Methode die Lebercirculation gestört ist und dass in Folge von Stauung ein Theil des Leberblutes durch die Porta abströmt, und wenn es sich darum handelt, kleine Differenzen im chemischen Verhalten des in die Leber und des aus der Leber strömenden Blutes zu studiren, dürfte diese Methode nur mit Vorsicht benutzt werden können.

XVI.

Der Einfluss von Chloroform, von Morphinum und von Curare auf Zuckerbildung und Zuckerumsetzung.

(Centralblatt für die med. Wissenschaften 1888, No. 14 u. 15.)

Ich habe in diesen Blättern (Cbl. 1887. No. 31 und 32) Versuche mitgetheilt über den Einfluss der Chloroformnarkose auf Zuckerbildung in der Leber. Ich hatte nach der Methode von Ikalowicz, Pal und Stricker 7 Versuche an chloroformirten Thieren und 4 Versuche an nicht chloroformirten Thieren ausgeführt und das Resultat war, dass bei den nicht chloroformirten Thieren die Zuckerausfuhr aus der Leber eine weit grössere war, als bei chloroformirten Thieren. — Während im Mittel die Differenz zwischen dem Zuckergehalte des Pfortaderblutes und dem der Lebervenen bei chloroformirten Thieren ca. 40% betrug, war sie bei nicht chloroformirten Thieren 100% und darüber. Ich resumirte das Ergebniss dieser Versuche dahin, dass, „wenn man nicht annehmen wollte, dass die Thiere auf die Schmerzempfindung durch Zuckerbildung in der Leber reagiren“, man das Resultat der gewonnenen Thatsachen nur so auffassen könnte, dass durch Chloroformnarkose die Zuckerbildung in der Leber gehemmt sei.

So unwahrscheinlich es mir auch schien, die Ergebnisse der Versuche so deuten zu können, dass die Mehrausscheidung von Zucker bei nicht chloroformirten Thieren durch die Schmerzempfindung veranlasst sei, musste ich mir doch darüber Gewissheit verschaffen, dass eine solche Deutung unmöglich sei, um den Gegnern der Zuckerbildung in der Leber auch diesen Anhaltspunkt für ihre Einwürfe zu entziehen. Es schien mir zu diesem Zwecke nahelegend, statt des Chloroforms das Morphinum als Narcoticum zu versuchen, um zu sehen, wie sich dann die Zuckerbildung gestalte. In einigen in dieser Weise angestellten Versuchen ergab sich, dass

unter der Morphinumnarkose die Zuckerbildung nicht bloß nicht gehemmt sei, sondern dass das Zuckerplus des Lebervenenblutes im Vergleiche zu dem des Pfortaderblutes ein ganz beträchtliches sei und sich den grössten Differenzen zwischen diesen beiden Blutarten, die ich bei nicht narkotisirten Thieren gefunden habe, an die Seite stelle. Es war also damit erwiesen, dass es nicht die Schmerzempfindung ist, welche die Zuckerbildung veranlasse oder steigere.

Aber diese interessante Differenz in der Wirkung zwischen Chloroform und Morphinum auf Zuckerbildung machte es mir wünschenswerth, diese Einwirkung etwas näher zu prüfen und zugleich mir darüber Aufschluss zu verschaffen, wie es sich unter dem Einfluss dieser Narcotica mit der Zuckerumsetzung im Organismus verhalte, ob und nach welcher Richtung diese verändert sei. In Bezug auf Zuckerumsetzung schien es mir auch wünschenswerth, die Wirkung des Curare, durch welches die Thätigkeit der willkürlichen Muskeln aufgehoben wird, in das Bereich meiner Untersuchungen zu ziehen.

Ich habe die Zuckerbildung in der Leber unter dem Einfluss dieser drei Gifte nach den 3 verschiedenen Methoden, die uns für die Gewinnung des Lebervenenblutes zu Gebote stehen, studirt, d. h. ich sammelte a) das Lebervenenblut nach v. Mering's Methode durch Einführung einer Canüle durch die Vena cava inf. mit Unterbindung derselben im Brust- und Bauchraum, b) durch directen Einstich mittels einer Canüle in eine Lebervene und ich will dabei nur bemerken, dass die Canüle eingestossen wurde, ohne dass die Vena cava unterbunden oder abgeklemmt worden wäre, und c) durch Einführung einer Canüle von der Vena jugul. aus in eine Lebervene (Methode Ikalowicz-Pal). Das Lebervenenblut wurde entweder mit Pfortaderblut verglichen oder, wo dies, wie bei der Methode c., unthunlich war, mit Carotisblut.

Die nachfolgende Tabelle I giebt die gewonnenen Resultate:

T a b e l l e I.

Versuchs- No.	Carotis vor Narkose	Carotis nach Narkose	Porta	V. hepat.	Carotis III.
A. Chloroformnarkose.					
a) Unterbindung.					
I	—	0,166	—	0,189	0,170
II	—	0,170	0,176	0,204	0,174
III	0,117	0,201	—	0,322	—
IV	0,115	0,128	0,083	0,213	0,259

Versuchs- No.	Carotis vor Narkose	Carotis nach Narkose	Porta	V. hepat.	Carotis III.
b) durch Einstich.					
V	0,084	—	0,135	0,153	0,098
VI	0,111	0,173	0,155	0,174	0,260
VII	0,135	0,155	0,165	0,216	—
c) durch die Vena jugularis.					
VIII	0,137	0,125	—	0,175	0,149
B. Morphinumnarkose.					
a) Unterbindung.					
IX	0,137	0,170	0,153	0,217	—
X	0,138	—	—	0,363	0,196
b) Einstich.					
XI	0,128	—	0,175	0,196	0,278
XII	0,095	—	0,112	0,204	0,164
XIII	0,106	0,149	—	0,217	—
c) durch die Vena jugularis.					
XIV	0,144	0,204	—	0,186	0,204
C. Curarisirung.					
a) Unterbindung.					
XV	0,130	—	0,116	0,192	0,179
b) Einstich.					
XVI	0,125	—	0,143	0,160	0,172
c) durch die Vena jugularis.					
XVII	0,122	0,159	—	0,300	—

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass die Narkose durch Chloroform und Morphinum, ebenso wie die Curarisirung, die Zuckerbildung in der Leber zuweilen wesentlich beschränkt. Speciell gilt das für die Chloroformnarkose und für die Curarisirung. Wir fanden, dass die Mehrausscheidung von Zucker in der Lebervene im Vergleiche zu dem Zuckergehalt des der Carotis oder der Pfortader nach Narkose oder Curarisirung entnommenen Blutes in einzelnen Untersuchungen nur 0,02—0,03 beträgt. Diese Verminderung der Zuckerbildung ist aber keine allgemeine; denn in einzelnen Untersuchungen beträgt das Plus der Zuckerausscheidung durch die Lebervene 0,08—0,12, ist also jener Differenz gleich, die wir bei normalen Thieren als Mittel zahlreicher Untersuchungen

Tabelle II.

Zuckergehalt des Carotisblutes in Procenten:					
Ver- suchs- No.	Zustand des Thieres	Zeit der Untersuchung	Ver- suchs- No:	Zustand des Thieres	Zeit der Untersuchung
Chloroform.			Morphiumeinspritzung.		
I	a. 0,117 b. 0,200	vor Narkose nach Narkose	XII	a. 0,180 b. 0,202	vor Narkose nach Narkose
II	a. 0,111 b. 0,173	vor Narkose nach Narkose	XIII	a. 0,117 b. 0,158 c. 0,188	vor Narkose 5 Min. n. Narkose 20 Min. n. Narkose
III	a. 0,135 b. 0,155	vor Narkose nach Narkose	XIV	a. 0,106 b. 0,114 c. 0,149	vor Narkose 5 Min. n. Narkose 20 Min. n. Narkose
IV	a. 0,084 b. 0,098	vor Narkose nach Narkose	XV	a. 0,117 b. 0,158 c. 0,188 d. 0,180	vor Narkose 5 Min. n. Narkose 20 Min. n. Narkose 30 Min. n. Narkose
V	a. 0,137 b. 0,135	vor Narkose nach Narkose	Curarisirung.		
VI	a. 0,120 b. 0,129 c. 0,147 d. 0,157	vor Narkose 5 Min. n. Narkose nach 15 Minuten 30 Minuten	XVI	a. 0,113 b. 0,113	vor Curarisirung 30 Min. n. Cur.
VII	a. 0,103 b. 0,122 c. 0,175 d. 0,333	vor Narkose 5 Min. n. Narkose 20 Min. n. Narkose 40 Min. n. Narkose Blut ganz dunkel, venös.	XVII	a. 0,125 b. 0,172	vor Curarisirung 25 Min. n. Cur.
Morphiumeinspritzung.			XVIII	a. 0,122 b. 0,159	vor Curarisirung nach Curarisirung
VIII	a. 0,137 b. 0,170	vor Narkose nach Narkose	XIX	a. 0,120 b. 0,238 c. 0,266	vor Curarisirung 15 Min. n. Cur. 2 Stunden n. Cur.
IX	a. 0,125 b. 0,278	vor Narkose nach Narkose	XX	a. 0,166 b. 0,240 c. 0,280 d. 0,204	gleich nach Cur. nach 30 Min. nach 1 Stunde nach 2 Stunden Thier elend.
X	a. 0,095 b. 0,164	vor Narkose nach Narkose			
XI	a. 0,144 b. 0,202	vor Narkose nach Narkose			

nachgewiesen haben. Bei der Morphinumarkose haben wir die Verminderung der Zuckerbildung in der Leber ebenfalls zu constatiren Gelegenheit gehabt; doch scheint diese seltener vorhanden zu sein,

während bei der grösseren Zahl der untersuchten Morphinumthiere der Zuckergehalt der Lebervene ebenso gross war, wie bei den Normalthieren.

Bedeutender, als der Einfluss der genannten Gifte auf die Zuckerbildung in der Leber, ist derselbe in Bezug auf die Zuckermumsetzung im Körper. Ich habe, um diesen zu constatiren, den Zuckergehalt des Carotisblutes vor und nach der Narkose bestimmt. In einzelnen Versuchsreihen wurde das Carotisblut in mehreren zeitlich auseinander liegenden Proben entnommen. Die voranstehende Tab. II S. 247 giebt die erhaltenen Resultate. Hinzufügen muss ich noch, dass ich in 6 Versuchen das Carotisblut normaler Thiere in 3—4 Proben entnommen habe und zwar unmittelbar nach dem Aufbinden des Thieres, ferner $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden nach dem Aufbinden. In allen diesen Versuchen erhielt ich das constante Resultat, dass der Zuckergehalt des Carotisblutes aller dieser, demselben Thiere entnommenen Proben ein ganz gleichmässiger war.

Es stellte sich also mit wenigen Ausnahmen heraus, dass das in der Narkose oder nach Curarisirung entnommene Carotisblut zuckerreicher sei, als das vor der Narkose oder Curarisirung entnommene. Diese Thatsache könnte auch dahin gedeutet werden, dass durch die Einführung dieser Gifte die Zuckerbildung in der Leber gesteigert sei, dass also darum das später entnommene Blut zuckerreicher sein müsse. Dieser Deutung stellen sich die in Tabelle I niedergelegten Versuche entgegen, die beweisen, dass in den meisten Fällen durch die genannten Gifte eine Herabsetzung der Zuckerbildung in der Leber veranlasst sei. Einzelne der in Tabelle II angeführten Versuche sind ferner solche, die auch in Tabelle I angeführt sind, bei denen also auch das Lebervenenblut direct auf seinen Zuckergehalt untersucht wurde und es stellte sich heraus, dass gerade in Versuchen, bei welchen das Lebervenenblut ein nur geringes Plus von Zucker enthielt, das in der Narkose entnommene Carotisblut weit reicher war, als das vor der Narkose entnommene. So ist z. B. Versuch XI Tab. II identisch mit Versuch XIV Tab. I. Der Zuckergehalt des Blutes war von 0,144 auf 0,204 gestiegen, während das Lebervenenblut nur 0,186 Zucker ergab.

Weitere directe Versuche, die ich an normalen, nicht vergifteten Thieren anstellte, ergaben, dass zwei zeitlich auseinander liegende Proben von Carotisblut in ihrem Zuckergehalte identisch waren, trotzdem die dazwischen durch Einstich oder durch die V. jugularis

entnommene Probe von Lebervenenblut sehr reich an Zucker war. Die Thatsache des vermehrten Zuckergehaltes der in der Narkose oder nach Curarisirung entnommenen Blutproben kann also nur so aufgefasst werden, dass durch die Narkose oder durch die Curarisirung die Umsetzung des Blutzuckers gehemmt wurde.

Ueber die Ursachen der gehemmten Zuckerumsetzung wage ich natürlich keine Ansicht auszusprechen. Es lag nahe, daran zu denken, dass die bei der Narkose gestörte Respiration auf die gehemmte Umsetzung von Einfluss sei. Aber diese Ursache fällt bei der Curarisirung weg, da bei derselben eine der normalen gleiche intensive künstliche Athmung unterhalten wurde. Weitere Forschungen müssen über diese Ursachen Aufschluss geben.

Ein ganz ähnliches Verhalten, wie ich es jetzt in Bezug auf die Vermehrung des Zuckergehaltes des arteriellen Blutes nach Morphium- und Chloroformnarkose und nach Curarevergiftung gefunden, hatte ich schon früher beobachtet nach Unterbindung der V. cava inf. im Bauchraum¹⁾. Der Zuckergehalt des Carotisblutes nach der Unterbindung wurde oft doppelt so gross gefunden, als er vor der Unterbindung gewesen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen lassen sich in folgende Punkte zusammenfassen:

1) Die Chloroform- und Morphiumnarkose, ebenso wie Curarisirung, vermindern oft die Zuckerbildung in der Leber. Am häufigsten beobachtet man diese Verminderung nach Chloroformnarkose, am seltensten nach Morphiumnarkose.

2) Die Chloroform- und Morphiumnarkose, ebenso wie Curarisirung hemmen die Zuckerumsetzung im Thierkörper. Diese Zuckerumsetzung ist nur im Bereiche des Darmtractes wenig gehemmt. Ich fand nämlich, dass das in Narkose entnommene Pfortaderblut entweder gar nicht oder nur um ein Geringes zuckerärmer war, als das vor der Narkose entnommene arterielle Blut.

3) Von je 2 Thieren, die mit Morphium oder Curare vergiftet waren, war es mir gelungen, kleine Mengen Harn zur Analyse zu erhalten. Bei allen anderen vergifteten Thieren fand ich die Blase vollständig zusammengezogen und nur wenige Tropfen Harn waren in derselben vorhanden. In den zur Analyse gelangten 4 Harnproben konnten nach meiner Kohlenprobe deutliche Spuren von Zucker nachgewiesen werden.

1) Pflüger's Archiv für Physiologie XXXIV.

XVII.

Zur Frage über den Umfang der zuckerbildenden Function in der Leber.

(Centralblatt für Physiologie vom 14. November 1896, Heft 17.)

Unter dem Titel „Zur Kenntniss des Umfanges der zuckerbildenden Function der Leber“ hat cand. med. Max Mosse einige Versuche mitgetheilt, die er im Laboratorium von N. Zuntz ausgeführt hat, und er fasst das Ergebniss dieser Versuche in den Worten zusammen, „dass sie für eine glycogene Function der Leber sprechen, aber nicht in solchem Umfange, dass die Annahme, der Zucker sei die einzige oder auch nur unter allen Umständen die hervorragendste Kraftquelle des Organismus, aufrecht zu erhalten wäre“.

Die Bedeutung des Resultates, zu welchem Mosse gelangt sein will, und der vollste Gegensatz dieses Resultates zu jenem, welches ich gefunden habe, veranlassen mich wieder einmal aus der mir längst auferlegten Reserve herauszutreten und auf die genannte Arbeit näher einzugehen.

Mosse hat in sieben Versuchen, sechs an Hunden, einer an einem Hammel, den Zuckergehalt des Blutes der Art. crur. mit dem der Lebervene verglichen und fand als Durchschnitt in 100 Cubikcentimeter arteriellen Blutes 0,093 und in 100 Cubikcentimeter des Lebervenenblutes 0,107 Gramm Zucker, also eine Differenz von 0,014 Gramm. Das Blut der Lebervene wurde gewonnen, indem nach der Methode Pal-Ikalowicz eine Sonde durch die r. Vena jugul. in die Vena cava und von dort durch den rechten Vorhof in die V. cava inf. und in eine Lebervene eingeführt wurde. Ich hatte bei dem grössten Theile meiner Versuche zwei andere Methoden angewendet, und zwar die Methode von v. Mering, bei welcher eine Sonde von der Vena cava inferior bis oberhalb des Zwerchfelles geführt und durch diese Sonde das

Lebervenenblut gesammelt wird, oder es geschah die Blutgewinnung durch directen Einstich in eine Lebervene.

Die Brüder Cavazzani haben nachgewiesen, dass elektrische Reizung des Plexus coeliacus eine Zunahme des Traubenzuckers in der Leber zur Folge habe. „Auf Grund dieser Versuche“, so schreibt Mosse, „scheint die Annahme berechtigt zu sein, dass Seegen bei seinen Versuchen ebenfalls, und zwar auf mechanischem Wege den Plexus coeliacus, besonders denjenigen Theil, den man als Plexus hepat. bezeichnet, reizt und hierdurch so hohe Werthe des Zuckergehaltes des Lebervenenblutes erzielt. Es ist also geboten, sich bei erneuten Untersuchungen über die Frage des Umfangs der Zuckerbildung in der Leber an eine Methode zu halten, die das Auffangen des Lebervenenblutes auf directem Wege ohne Alteration jener sympathischen Elemente ermöglicht“. Die Versuche der Brüder Cavazzani lassen¹⁾ sich in Folgendem zusammenfassen: sie haben gefunden, dass die elektrische Reizung des Plexus coeliacus eine Vermehrung der Glycose des Blutes, das aus der Leber strömt, zur Folge hat. Sie bestimmten ferner die Menge des Glycogens und der Glycose in der Leber des Hundes vor und nach der Reizung des Plexus coeliacus und fanden in Folge der Reizung eine Glycogenabnahme und eine Zuckerzunahme, und als sie die gleichen Versuche bei eben getödteten Thieren machten, entsprach die Zuckerzunahme in der Leber dem Glycogenschwund. Brüder Cavazzani schliessen daraus, dass der Leberzucker aus dem Glycogen entstehe, was, wie Mosse mit Recht hervorhebt, „wiederum direct im Gegensatz steht zu Seegen, der bekanntlich die Zuckerbildung mit dem Glycogenschwund nicht in Uebereinstimmung fand“. Ich ermittelte in einer Reihe von Untersuchungen, die ich vor vielen Jahren in Gemeinschaft mit Kratschmer anstellte²⁾, dass innerhalb 24 bis 48 Stunden das Glycogen in der Leber getödteter Hunde unverändert bleibt, während der Zuckergehalt wächst; diese Thatsache sagt einfach, dass der in der Leber gebildete Zucker aus einer anderen Quelle als aus dem Glycogen stammen muss. Die Brüder Cavazzani finden, dass durch Reizung des Plexus coeliacus das Glycogen schwindet, und dass in der todten Leber ein dem Glycogenschwunde ent-

1) Sulla funzione glycogenica del fegato. Annali di chemia e farmacol. Marz 1894, referirt in Maly's Jahresbericht XXIV.

2) Seegen und Kratschmer, Ueber Zuckerbildung in der Leber. I und II. Pflüger's Archiv. XXII u. XXIV.

sprechendes Zuckerplus nachgewiesen ist. Das ist die gefundene Thatsache; ob aus dieser Thatsache mit Nothwendigkeit geschlossen werden kann, dass die physiologische Zuckerbildung in der Leber in gleicher Weise von Statten geht, scheint mir sehr zweifelhaft; Thatsachen und Schluss decken sich sehr unvollständig.

Die Versuche von den Gebrüdern Cavazzani sind aber dadurch in hohem Grade interessant, weil sie beweisen, dass die elektrische Reizung einen Glycogenschwund zur Folge hat. Nach dieser Richtung sind die Ergebnisse zahlreicher Versuche, welche ich in den letzten Jahren angestellt habe, in vollster Uebereinstimmung mit jenen von den Gebrüdern Cavazzani. Ich habe nämlich gefunden, dass sowohl bei tetanischer Muskelreizung wie bei tetanischer Nervenreizung ein grosser Glycogenverlust in dem gereizten Muskel oder in dem vom gereizten Nerven innervirten Muskel stattfindet. Weitere Versuche¹⁾ lehrten, dass dieser Glycogenumsatz mit der Arbeitsleistung des Muskels kaum im Zusammenhange stehe, da der Glycogenverbrauch so gross ist, dass schon ein ganz geringer Theil des Energiewerthes des umgesetzten Glycogens für die Arbeitsleistung genügen würde. Ich habe auch die Muskeln von curarisirten Thieren durch Inductionsströme gereizt und fand auch da eine Glycogenabnahme, ohne dass eine sichtbare Arbeit geleistet wurde. Cavazzani's Versuche zeichnen sich noch dadurch aus, dass sie eine Umwandlung des unter dem Einflusse der elektrischen Reizung geschwundenen Glycogens in Zucker nachweisen konnten. In meinen Versuchen konnte ich diese Umwandlung in Zucker als wahrscheinlich vermuthen, aber ich war nach der Natur meiner Versuche ausser Stande einen vollgiltigen Beweis dafür zu erbringen.

Ob und inwieweit sich überhaupt der Plexus coeliacus an der glykogenen Function der Leber betheiligt, dafür ist in den Ergebnissen der Reizungsversuche Cavazzani's kein Anhalt zu finden, es ist also selbstverständlich, dass eine abnorm scheinende Zuckerausscheidung nicht so aufgefasst werden kann, als sei dieselbe herbeigeführt durch anomal gesteigerte Zuckerbildung in Folge von mechanischer Reizung des Plexus coeliacus. Aber die Versuche der Brüder Cavazzani, wenn sie auch über Zuckerbildung in der Leber keinen Aufschluss geben, haben doch die nicht anzuzweifelnde

1) Seegen, Muskelarbeit und Glycogenverbrauch. I und II. du Bois-Reymond's Archiv für Physiologie 1895 und 1896.

Thatsache festgestellt, dass durch Reizung des Plexus coeliacus das in der Leber vorhandene Glykogen in Zucker umgewandelt wird, und so könnte man sich denken, dass die grossen Zuckerwerthe, welche ich in der Vena hepatica gefunden habe, zwar nicht durch gesteigerte Zuckerbildung, aber doch durch anomale Umwandlung des Glykogens in Zucker in Folge mechanischer Reizung des Plexus coeliacus bei der Blutentnahme veranlasst sei. Aber auch dieser Schluss wäre aus vielen Gründen unhaltbar. Erstens: es fehlt jeder Anhaltspunkt dafür, dass mechanische Reizung des Plexus coeliacus dieselbe Wirkung auf Glykogenumsetzung habe wie die elektrische Reizung. Es ist doch kaum anzunehmen, dass, weil elektrische Reizung des curarisirten Muskels einen Glykogenschwund veranlasst, eine gleiche Wirkung durch mechanische Insulte etwa durch Massage hervorgerufen werde, für jede solche Annahme müsste man erst den bestätigenden Versuch erbringen; es wäre also ebenso wenig berechtigt, die durch elektrische Reizung des Plexus coeliacus erzielten Resultate auf mechanische Reizung dieses Organes beziehen zu wollen. Nebenbei möchte ich bezweifeln, dass diese mechanische Reizung bei der Sammlung des Venenblutes nach v. Mering wirklich vorhanden ist. Bekanntlich wird nach dieser Methode eine Canule in die Vena cava inferior eingeführt und bis ober das Zwerchfell vorgeschoben. Mit dem Parenchym der Leber kommt man bei dieser Procedur gar nicht in Berührung. Ebenso wenig geschieht dies, wenn eine kurze Canule direct in eine Lebervene eingeführt wird, wie in unserer Methode B. Auch bei Sammlung des Pfortaderblutes nach v. Mering's Methode wird der Plexus hepat. kaum berührt, dieser begleitet die Art. hepat. in die Leber und nur einzelne Fäden gehen gegen die V. splenica, in welche die Canule eingeführt und nur bis an die Porta vorgeschoben wird, ohne in das Parenchym der Leber zu gelangen. Zweitens: wie wäre es zu deuten, dass das grosse Zuckerplus des Lebervenenblutes auch unter solchen Ernährungsbedingungen gefunden wurde, bei welchen, wie bei lange fortgesetzter Inanition oder bei Fettfütterung, die Leber nur kleine Spuren von Glykogen enthält und es also an jedem Umwandlungsmaterial fehlt. Wie wären endlich drittens die grossen Zuckerwerthe zu deuten, die ich auch in den Versuchen nach der Methode Pal-Ikalowicz gefunden habe, bei welchen keine Reizung des Plexus coeliacus stattgefunden haben soll. Ich möchte, wenn auch nur per parentheses, wiederholen, was ich bereits früher ausgeführt habe, dass ich die Methode

von Pal-Ikalowicz am wenigsten für geeignet ansehe, Lebervenenblut unter normalen Bedingungen zu erhalten; der in die Leber eingeführte Katheter muss, weil der Blutabfluss ein sehr langsamer ist, recht lange in der Leber verweilen, es wird wahrscheinlich ebenso wenig wie in der Methode von v. Mering der Plexus coeliacus gereizt, aber in jedem Falle wird doch das Lebergewebe mehr als bei den anderen Methoden irritirt. Abeles, der diese Methode zuerst anwendete, hat sogar die Steigerung des Zuckergehaltes bei der zweiten Blutentnahme auf die durch das längere Verweilen des Katheters gesteigerte Reizung der Leber bezogen, und wenn diese Annahme auch nicht stichhaltig ist, beweist diese Steigerung doch, dass durch das Verweilen des Katheters die Blutcirculation in der Leber, respective der Blutaustritt erschwert ist und dass darum diese Methode am wenigsten zu empfehlen ist, um reine, dem physiologischen Zustande entsprechende Resultate zu erlangen.

Die Versuche von Mosse schliessen sich eng an jene von Abeles¹⁾, sie sind eigentlich die Copie derselben. Mosse hat wie Abeles das Blut nach der Methode Pal-Ikalowicz gewonnen und er hat die Thiere vor der Blutgewinnung narkotisirt, nur hat er zu diesem Zwecke Morphinum benutzt, während Abeles die Thiere durch Chloroform anästhesirt hatte. Abeles hatte in seinen Versuchen eine viel geringere Differenz im Zuckergehalte des Pfortader- und Lebervenenblutes gefunden als ich, und als er selbst in den Untersuchungen mit Blutgewinnung nach anderen Methoden gefunden hatte. Abeles hat diese Verschiedenheit in den Befunden auf die Verschiedenheit des vivisectorischen Vorgehens bezogen und die hohen Zuckerwerthe durch Erregung des Nervensystems, durch Leberinsulte etc. erklärt. Ich habe nicht, wie Mosse anzunehmen scheint, mit Worten diese Anschauung zu widerlegen gesucht, ich habe vielmehr sogleich neue Versuche nach der von Abeles benutzten Methode ausgeführt²⁾ und dabei die gleichen grossen Zuckerdifferenzen gefunden wie in meinen Versuchen nach den zwei anderen Methoden. Es musste also die Verschiedenheit der Versuchsergebnisse in anderen Umständen als in der Verschiedenheit der Blutgewinnungsmethode gesucht werden, und als

1) Abeles, Zur Frage der Zuckerbildung in der Leber. Wiener Med. Jahrbücher 1887.

2) Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1887, No. 31 u. 32.

ich nach diesen Verschiedenheiten forschte, stellte es sich heraus, dass Abeles seine späteren Versuche nur an chloroformirten Thieren ausgeführt hatte, während meine Thiere nicht anästhesirt waren. Ich machte sogleich Versuche an chloroformirten Thieren, und die Differenz zwischen den beiden Blutarten war, wenn auch noch immer sehr bemerkenswerth, doch wesentlich kleiner als bei nicht chloroformirten Thieren.

In Parallelversuchen an nicht chloroformirten Thieren betrug die Differenz zwischen Zuckergehalt von Portablut und Lebervenenblut 100 % und darüber, während in fünf Versuchen an chloroformirten Thieren das Zuckerplus im Lebervenenblute verglichen mit Carotisblut im Durchschnitte 37 % betrug. „Wenn man nicht annehmen will,“ so schloss ich meine Mitteilung, „dass die Thiere auf die Schmerzempfindung durch Zuckerbildung in der Leber reagiren, kann die Thatsache nur so aufgefasst werden, dass durch Chloroformnarkose die Zuckerbildung in der Leber gehemmt wird.“ Mosse meint, dass die von mir bei anästhesirten Thieren gefundenen geringen Zuckerwerthe im Lebervenenblute der Wirklichkeit mehr entsprechen dürften, „als die von Seegen für die normalen angesehenen, mit ihren grossen Differenzen, wenn man diejenigen Untersuchungen in Betracht zieht, die beweisen, dass Muskelarbeit, wie sie also bei einem gar nicht anästhesirten Thiere durch Sträuben etc. stattfindet, den Gehalt des Blutes an Traubenzucker herabsetzt, welche Herabsetzung dann eine compensatorische Mehrbildung von Zucker in der Leber zur Folge haben dürfte.“ Die Sträubungstheorie, die von Pavy und Mc. Donell ursprünglich für jeden, auch für den kleinsten Zuckergehalt des Blutes verantwortlich gemacht wurde, soll nun wieder in ihre Rechte eingesetzt werden, und die grossen Zuckerwerthe im Lebervenenblute nicht anästhesirter Thiere sollen als Folge des Sträubens, als anomal stigmatisirt werden. Aber während früher diese Sträubungstheorie ganz nebelhaft war, knüpft sie jetzt an die von Chauveau und Kaufmann, E. Cavazzani und mir gemachten Beobachtungen über den Zuckerverbrauch bei Muskelarbeit, und sie klingt ganz plausibel unter Zugrundelegung der interessanten Hypothese, welche Zuntz auf Grund der Erfahrungen beim Phloridzindiabetes anstellte. Da der Zuckergehalt des Blutes trotz der enormen Abgabe durch die Nieren nur wenig sinkt, kommt er zu dem Schlusse, dass im Organismus Regulationsmechanismen bestehen, welche den Gehalt des Blutes an Zucker

durch Anpassung seiner Bildung an den wechselnden Verbrauch reguliren. Vielleicht dürften Thatsachen die Stiehhaltigkeit dieser geistvollen Theorie erhärten. Gewiss ist, dass sie für die Erklärung der von mir gefundenen Zuckerwerthe nicht ausreicht, da das Sträuben oder Nichtsträuben des Thieres für den Zuckergehalt des Blutes ohne Belang ist. Bock und Hofmann¹⁾ haben in Versuchen an Kaninchen nachgewiesen, dass das Blut gleich viel Zucker enthält, wenn es unmittelbar nach der Aufregung des Aufbindens oder eine Stunde später, nachdem das Thier ruhig gelegen hat, entnommen wurde. Andererseits habe ich in einzelnen Versuchen, welche ich an Thieren, die durch Morphinum narkotisirt waren, ebenso grosse Zuckerwerthe im Lebervenenblute gefunden wie bei nicht narkotisirten Thieren, so enthielt z. B. im Versuche²⁾ das Carotisblut vor der Narkose 0,138, und das in der Narkose nach der Methode von v. Mering entnommene Lebervenenblut 0,363 Grm., also ein Plus von mehr als 100 %. Abeles führt unter den vier Versuchen, die er nach v. Mering ausführte³⁾, und welche mit den Ergebnissen meiner Versuche übereinstimmten, auch einen Versuch an, Nr. III, bei welchem das Thier durch Morphinum narkotisirt war. Das Portablut enthielt 0,123, das Lebervenenblut 0,345 Grm. Zucker.* Ich habe in der Mehrzahl der Versuche, die ich an narkotisirten oder curarisirten Thieren anstellte, ein geringeres Zuckerplus zu Gunsten des Lebervenenblutes gefunden als in den Versuchen an nicht curarisirten Thieren, aber wenn auch nur vereinzelt bei narkotisirten oder curarisirten Thieren ein sehr grosses Plus im Lebervenenblute gefunden wird, beweist dieser Befund zur Genüge, dass nicht das Sträuben des Thieres, resp. die Muskelarbeit und die durch sie veranlasste Zuckerausgabe diese compensatorische Zuckerbildung veranlasst haben kann. Es liegt näher und wird durch analoge Thatsachen gestützt, dass die Giftwirkung in verschiedenen Thierindividuen verschieden ist und die Secretionen in verschiedenem Grade beeinflusst. Viel constanter als auf Verringerung der Zuckerproduction ist die hemmende Wirkung der Gifte auf die Zuckerumsetzung. Das

1) Bock und Hofmann, Experimentelle Studien über Diabetes. Berlin 1874.

2) Seegen, Der Einfluss von Chloroform, Morphinum und Curare auf Zuckerbildung und Zuckerausscheidung. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1888. No. 14 u. 15.

3) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1888, No. 14 u. 15.

Carotisblut, welches dem Thiere bald nach der Narkotisirung oder Curarisirung entnommen wurde, war fast ausnahmslos beträchtlich zuckerreicher als das vor der Narkotisirung oder Curarisirung entnommene¹⁾. Mosse meint, diese Differenz liesse sich am ungezwungensten aus dem Ausfalle der durch das Aufbinden und die Operation bedingten Muskelbewegung erklären, welche vorher einen Verbrauch von Zucker zur Folge hatten. Ein Theil des Zuckerplus in dem nach Narkotisirung entnommenen Blute, meint er, sei dadurch veranlasst, dass diese Blutentnahme die zweite ist, denn Schenck hat — allerdings auch hierin im Widerspruche zu Seegen — nachgewiesen, dass bei wiederholten Aderlässen der Zuckergehalt des Blutes steigt. Die „ungezwungene“ Erklärung Mosse's für den grösseren Zuckergehalt des nach der Narkose entnommenen Blutes ist nicht ganz zutreffend. Dass das Aufbinden keine Differenz im Zuckergehalte veranlasst, ist aus den früher citirten Versuchen von Bock und Hofmann erwiesen. Es ist ganz richtig, dass ich im Gegensatze zu Schenck nicht constatiren konnte, dass kleine wiederholte Blutentziehungen den Zuckergehalt des Blutes steigern. Ich habe, ehe ich das Blut vor und nach Narkotisirung auf seinen Zuckergehalt prüfte, diese Vorversuche angestellt, ich habe „in sechs Versuchen²⁾ das Carotisblut normaler Thiere in drei bis vier Proben entnommen, und zwar unmittelbar nach dem Aufbinden des Thieres, ferner $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunden nach dem Aufbinden des Thieres. In allen diesen Versuchen erhielt ich das constante Resultat, dass der Zuckergehalt des Carotisblutes aller dieser demselben Thiere entnommenen Proben ein ganz gleichmässiger war“. Dass Schenck bei ähnlichen Versuchen andere und ziemlich schwankende Resultate erhielt, wird wohl durch ihn selbst am besten erklärt, er sagt nämlich³⁾, dass er den Beobachtungen über Zuckergehalt des Blutes keinen grossen Werth beilege, weil die Methoden der Zuckerbestimmung im Blute so unsicher sind. Dass ich in Bezug auf diesen Punkt nicht die Ansicht von Schenck theile, habe ich in meiner Antwort auf seine „Bemerkungen ausgesprochen⁴⁾. Ich habe im Vorstehenden die Einwen-

1) l. c.

2) l. c.

3) Fr. Schenck, Kritische Bemerkungen zu Seegen's Abhandlung, Muskelarbeit und Glycogenverbrauch. Pflüger's Archiv. Bd. LVI.

4) Du Bois-Reymond's Archiv 1896.

dungen Mosse's gegen die Schlüsse, die ich auf Grundlage meiner Zuckerbefunde auf den Umfang der Zuckerbildung gezogen habe, insoweit sich diese auf neu gewonnene Thatsachen, wie die von den Brüdern Cavazanni gefundenen stützen, zu widerlegen gesucht. Auf Mosse's eigene Versuche möchte ich nicht näher eingehen, ihre Zahl ist klein, einzelne sind verunglückt, die zweiten Blutproben geben immer ein anderes Resultat als die ersten, und die Stütze auf Schenck's analoge Versuchsergebnisse ist durch dessen Anschauung über die Unverlässlichkeit der Zuckerbestimmungsmethoden im Blute hinfällig geworden. Das wichtigste Resultat von Mosse's Versuchen ist, dass die Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten in der Narkose gesammelt geringer ist als bei nicht narkotisirten Thieren. Dieses Resultat wurde von Abeles wie von mir bereits früher constatirt.

XVIII.

Die Frage über den Umfang der zuckerbildenden Function in der Leber.

(Centralblatt für Physiologie vom 20. März 1897, Heft 26.)

Nachdem ich in diesen Blättern¹⁾ die Einwürfe widerlegt zu haben glaubte, welche M. Mosse²⁾ gegen die aus meinen Thierversuchen sich ergebende Lehre von dem grossen Umfange der zuckerbildenden Function in der Leber gerichtet hatte, tritt nun N. Zuntz³⁾ selbst hervor, um die Einwürfe seines Schülers theils zu wiederholen, theils deren Bedeutung durch Neue zu kräftigen. Die grosse, mit Recht anerkannte wissenschaftliche Autorität von Zuntz in Bezug auf viele Fragen des Stoffwechsels legt mir im Interesse meiner Lehre die Pflicht auf, seine Einwürfe nochmals auf ihre Berechtigung zu prüfen, und ich will im Nachstehenden das Resultat dieser Prüfung mittheilen.

Der grosse Umfang der Zuckerbildung in der Leber war nicht aus theoretischen Erwägungen gefolgert worden, es war eine sich aus einer grossen Zahl von Versuchen ergebende Thatsache. Die grosse Zahl von vergleichenden Zuckerbestimmungen in dem in die Leber ein- und austretenden Blute war nöthig, weil es sich um eine annähernde Feststellung der Grösse einer Secretion handelte, und diese ist wahrscheinlich, wie jede Secretion, von zahllosen Factoren, von Grösse, Alter des Thieres, von Verdauungsstunde etc. abhängig. Die Unterschiede zwischen Zuckergehalt des Pfortader- und des Lebervenenblutes schwanken auch in sehr weiten Grenzen, und es musste ein grosses Beobachtungsmaterial erbracht werden, um eine annähernd richtige Mittelzahl feststellen zu dürfen. Auf

1) Centralblatt für Physiologie, 14. Nov. 1896, Heft 14.

2) Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie LXIII.

3) Centralblatt f. Physiologie, 12. December 1896, Heft 16.

Grundlage meiner Beobachtungen wurde ermittelt, dass das die Leber durchströmende Blut 0,1% Zucker dort aufnehme. Eine weitere Reihe von Versuchen hatte einen ungefähren Einblick in die Grösse der Blutcirculation durch die Leber innerhalb einer Zeiteinheit ergeben. Auch hier waren meine durch Aufsammeln des in die Pfortader einströmenden Blutes gefundenen Zahlen weit unter der Wirklichkeit, weil der Blutstrom aus der Milz ausgeschaltet war. Auf Grundlage dieser beiden Ziffern konnte berechnet werden, dass bei einem mässig grossen Hunde viele Hunderte von Grammen Zucker täglich aus der Leber in die Circulation gelangen, und dass bei ausschliesslicher Fleischfütterung von der für den Beharrungszustand erforderlichen Fleischmenge nahezu der gesammte Kohlenstoff zur Zuckerbildung verbraucht werde. Es ergab sich naturgemäss daraus, dass mindetens für Fleischfütterung der Leberzucker die ausschliessliche Kraftquelle für die Leistungen des Thierkörpers sein müsse. Die Thatfachen schliessen sich so fest aneinander, dass auch nicht die loseste Masche vorhanden ist, durch welche eine Hypothese schlüpfen könnte. Wenn die Thatfachen richtig sind, muss es auch die sich aus ihnen ergebende Folgerung sein, d. h. wenn so viel Zucker in der Leber gebildet wird, als meine Versuche ergeben, muss dieser Zucker das vorwaltendste und unter gewissen Ernährungsbedingungen das ausschliessliche Heizmaterial des Körpers sein.

Aber die in meinen Versuchen gefundenen Daten entsprechen der Wirklichkeit nicht, sie sind Ergebnisse der operativen Eingriffe. Dieses ist, verschieden variirt, der Einwurf, der von den Gegnern erhoben wird, und dieser Einwurf bildet auch den Inhalt der von N. Zuntz in diesen Blättern veröffentlichten „Bemerkungen“.

Bekanntlich hat Abeles, nachdem er nach der von mir geübten Methode der Unterbindung der V. cava oder der Nierenvenen Resultate erhalten hatte, die mit den Meinigen vollkommen übereinstimmten, Versuche nach Pal-Ikalowicz ausgeführt und dabei ein weit geringeres Zuckerplus in dem Blute der V. hep. nachweisen können. Die Versuche waren an mit Chloroform narkotisirten Thieren ausgeführt. Ich machte nach der gleichen Methode und gleichfalls an narkotisirten Thieren einige Versuche und das Resultat stimmte mit dem von Abeles erhaltenen überein, während Versuche nach gleicher Methode an nicht narkotisirten Thieren angestellt ein sehr grosses Plus an Zucker im Lebervenenblute ergaben. Es lag nahe, die Differenz der Ergebnisse in den nach der

gleichen Methode ausgeführten Versuchen auf die Narkose zu beziehen, und ich habe in einer Reihe von Versuchen nachgewiesen, dass unter dem Einflusse von Chloroform, von Morphinum und Curare die Zuckerbildung in der Leber herabgesetzt und die Umsetzung des Zuckers im Blute wesentlich vermindert wird. Zuntz erörtert in seinen Bemerkungen, wie die schädliche Wirkung der Narcotica zu Stande kommen sollte, und meint, da kaum anzunehmen sei, dass das Narcoticum die fungirenden Leberzellen direct oder indirect schädige, bleibe nur die Annahme übrig, „dass Innervationen, welche für das Zustandekommen der von Seegen als normal erachteten Grösse der Zuckerbildung nöthig sind, durch die Narcotica aufgehoben werden“. Ich habe es nie versucht, eine Theorie über die Wirkung der Narcotica aufzustellen. Unzweifelhaft wirken dieselben auf das Centralnervensystem und es werden durch diese Wirkung die gesammten Körperfunktionen in ihrer Energie herabgesetzt. Die Intensität der Wirkung ist nach dieser Richtung bei verschiedenen Individuen verschieden, wie jeder Arzt täglich zu erfahren Gelegenheit hat, und auch bei Thierexperimenten kann man sich überzeugen, dass die zugänglichste Secretion, die Harnsecretion, unter dem Einflusse der Narkose verschieden ist, dass zuweilen bei narkotisirten Thieren reichlich Harn in der Blase gefunden wird, während sie bei sehr vielen Thieren complet leer und contrahirt ist.

Die ausnahmslose Herabminderung, welche die Narkose auf die Zuckerumsetzung übt und die ich in 15 Versuchen¹⁾ nachgewiesen habe, spricht dafür, dass die Narcotica durch eingreifende Störung der Innervation alle Lebensfunctionen und also auch die Zuckerbildung weit unter die Norm sinken lässt. Diesen Erfahrungen gegenüber ist es nicht recht zu begreifen, dass die Grösse der Zuckerbildung, die beim narkotisirten Thiere beobachtet wird, als Typus für die Grösse der normalen Function gelten soll. Aber bei den nicht narkotisirten Thieren ist vermehrte Muskelthätigkeit („Sträbungen“) vorhanden, und wie Zuntz sagt, „gerade diese Wirkung von Muskelthätigkeit auf die Zuckerbildung in der Leber ist eine nothwendige Consequenz von Seegen's Theorie, und deshalb ganz unverständlich, warum er ihr widerstrebt“. Es ist gewiss, dass Sträbung mit Zuckerverbrauch verbunden ist, es ist dies nicht bloss als Folgerung aus meiner Theorie zu erschliessen, ich

1) Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1888, No. 14 u. 15.

habe direct nachgewiesen, dass, wenn nicht narkotisirte Thiere sich beim Aufbinden und bei der Operation heftig sträuben, ein Zuckerverbrauch dadurch zu constatiren ist, dass das Venenblut zuckerärmer war als das der Arterien; während z. B. das Carotisblut 0,266% Zucker enthielt, betrug der Zuckergehalt der Vena Cruralis 0,221—0,228%. Es ist unzweifelhaft, dass, wenn eine Sträubung sehr lange dauern würde, der Zuckerverbrauch in erhöhter Zuckerbildung zum Ausdrucke kommen müsste, ebenso wie es gar keinem Zweifel unterliegen kann, dass bei andauernder Muskelanstrengung, etwa bei langem Emporsteigen eine gesteigerte Zuckerbildung in der Leber stattfinden muss, die dann in einem weit über die Norm gesteigerten Zuckerplus des Lebervenenblutes im Vergleiche zum Pfortaderblute zum Ausdrucke käme, wenn nicht, was doch noch nicht durch Versuche festgestellt ist, der Blutstrom durch die Leber während der Arbeit gesteigert ist.

Aber ist das Sträuben eines Thieres während einer etwa 15 bis 20 Minuten dauernden Operation wirklich eine solche Muskelarbeit, dass der für dieselbe verausgabte Zucker durch eine solche gesteigerte Zuckerbildung compensirt werden muss, wie diese sich in der Differenz zwischen Pfortader- und Lebervenenblut ausdrückt? Es ist das umsoweniger wahrscheinlich, da das Sträuben fast nur während der Zeit des Aufbindens stärker ist und die Thiere sich dann meist beruhigen, aber ich dachte mir, dass es statt des Wortkampfes zweckmässiger sei, durch einige Versuche zu ermitteln, ob die Zuckervermehrung in der Lebervene in einem bestimmten Verhältnisse zum Grade des Sträubens des Thieres stehe. Da ich in den vielen Versuchen an nicht narkotisirten Thieren erfahren hatte, dass das Sträuben der Thiere in unendlich weiten Grenzen schwankt, wollte ich sehen, ob entsprechend dem heftigen Sträuben ein weit grösseres Zuckerplus in der Lebervene nachgewiesen werden kann als beim ruhigeren Thiere.

Ich machte zu diesem Zwecke einige Versuche nach der Methode Pal-Ikaloviez und um keinen weiteren Eingriff, der für die Zuckерzunahme verantwortlich gemacht werden könnte, nöthig zu haben, nahm ich als Vergleichsobject statt des Pfortaderblutes das Blut einer Cruralarterie, und ich nahm, um jedem Einwande zu begegnen, dasselbe gleichzeitig mit dem Blute aus der Lebervene. Dr. Biedl, Assistent des Prof. Stricker (aus dessen Laboratorium diese Methode hervorgegangen ist), hatte die Freundlichkeit, den operativen Theil auszuführen. Es wurden 7 Versuche gemacht.

Ein Versuch verunglückte durch Einriss in die Wand des Vorhofes, bei zwei Versuchen wurde die Sonde bei der Section in der Vena Cava gefunden, während vier Versuche vollkommen gelungen waren. Die Sonde steckte, wie die gleich nach Tödtung des Thieres vorgenommene Section lehrte, tief in einer Lebervene. Die Thiere waren nicht narkotisirt, aber tracheotomirt. Das Ergebniss war dadurch überraschend, dass das erste Thier sich auch nicht im mindesten sträubte, es lag so absolut ruhig, als ob es narkotisirt wäre, und nur bei der sehr vorsichtig ausgeführten Freilegung der A. cruralis und V. jugular. zuckte es einen Augenblick zusammen.

Bei dem zweiten Thiere dauerte die Operation des Einführens fast 10 Minuten; da kein Blut kam, musste die Canule wieder herausgezogen werden, und da sich Coagula gebildet hatten, musste sie ausgespritzt werden, dass 17 Kilogramm schwere Thier sträubte sich, es warf sich herum und war nicht leicht festzuhalten. Das dritte Thier lag ziemlich ruhig, athmete aber sehr frequent und Brust- und Bauchmuskel waren in lebhafter Bewegung, während das vierte Thier wieder fast ganz ruhig lag. Die gefundenen Resultate sind in der kleinen Tabelle zusammengestellt.

Versuchs- nummer	Thier- gewicht	Zustand des Thieres während d. Operation	Zucker in Procent	
			in der Art. crural.	in der Lebervene
I	15	vollkommen ruhig	0,173	0,317
II	17,5	sträubte sich	0,168	0,207
III	16,7	frequent geathmet	0,190	0,242
IV	11,9	ruhig	0,160	0,230

In diesen Versuchen fand sich der grösste Zuckergehalt der Lebervene bei jenem Thiere, welches vollkommen ruhig war, die Zuckerzunahme betrug 0,144%. Warum bei den anderen Versuchen das Zuckerplus ein geringeres ist und warum es gerade bei dem Thiere, welches sich gesträubt, am geringsten ist, weiss ich nicht. Aehnliche Verhältnisse finden sich auch bei meinen nach anderen Methoden ausgeführten Versuchen, ich hatte Versuche, bei welchen der Zuckergehalt des Lebervenenblutes doppelt so gross war als der des Pfortaderblutes, während in anderen Versuchen nur ein Zuckerplus von 40—50% constatirt wurde. Wie bereits erwähnt, hängt diese Differenz in den Ergebnissen wahrscheinlich mit vielen bis jetzt noch nicht ermittelten

Factoren zusammen. Zu berücksichtigen ist auch, dass in obigen Versuchen das Lebervenenblut nicht mit Pfortaderblut, sondern mit arteriellem Blute verglichen wurde, und diese beiden Blutarten sind in Bezug auf den Zuckergehalt nicht gleichwerthig. In 28 Versuchen¹⁾, die ich zusammengestellt habe, wo Pfortader- und Carotisblut mit dem Lebervenenblut auf Zuckergehalt verglichen wurde, und zwar zuerst Carotisblut, dann Pfortaderblut entnommen wurde, findet sich 21 mal ein nicht unbeträchtliches Zuckerplus im Carotisblute. Das Plus beträgt in den einzelnen Versuchen von 0,020 bis 0,050 % und als Durchschnitt dieser Versuche war das Zuckerplus 0,023 %, und im Durchschnitte aller 28 Versuche ist das Zuckerplus des arteriellen Blutes gegenüber dem Pfortaderblute noch immer 0,014 %. Diese Ziffer ist zu dem in obigen Versuchen gefundenen Zuckerplus des Lebervenenblutes noch hinzu zu addiren, wenn die Zuckerdifferenz zwischen Lebervenenblut und Portablut annähernd festgestellt werden soll. Wie dem immer sei, das wichtigste Ergebniss dieser Versuche ist, dass bei einem Thiere, das sich gar nicht gesträubt hatte, der höchste Zuckergehalt des Lebervenenblutes gefunden wurde, und dass dadurch festgestellt ist, dass der grosse Zuckergehalt des Lebervenenblutes nicht auf Rechnung der Sträubung während der Operation gesetzt werden darf.

Der zweite gewichtige Einwurf von Zuntz geht dahin, dass bei meinen Versuchen die zumeist mit Eröffnung der Bauchhöhle einhergingen, die Innervationen, welche für das Zustandekommen der Differenz zwischen Zuckergehalt des Pfortader- und Lebervenenblutes, also für Zuckerbildung in der Leber nöthig sind, abnorm gesteigert waren „etwa dadurch, dass die Partien der Bauchhöhle, durch welche die wirksamen Nerven verlaufen, der Luft ausgesetzt und mechanisch insultirt werden, und endlich wird es auch wahrscheinlich, dass heftige Schmerzempfindungen anderer Art, oder endlich auch, dass vermehrte Muskelthätigkeit (Sträubungen) auf die Grösse der Zuckerbildung einwirken“. Ueber den Einfluss der Sträubung haben die früheren Versuche Aufschluss gegeben. Für die Annahme, dass Schmerzempfindungen die Secretion einer Drüse, die Thränensecretion etwa ausgenommen, zu steigern vermögen, liegen keine Beweise vor. Die tägliche Erfahrung müsste

1) Seegen, Zucker im Blute mit Rücksicht auf Ernährung. Pflüger's Arch. XXXVII u. XXXIX.

sonst z. B. lehren, dass bei säugenden Frauen die Milchsecretion vermehrt wird, wenn sie durch Stunden oder Tage heftige Nervenschmerzen haben, und ich glaube, jeder Forscher ist berechtigt, für Behauptungen, die durch keine analoge Erfahrung gestützt sind, die Erbringung des Beweises zu beanspruchen. Dass zum Zustandekommen der Zuckerbildung die Action von bestimmten dieser Secretion vorstehenden Nerven nöthig ist, ist selbstverständlich, und der Grad dieser Nerventhätigkeit, der Innervation, hat zweifellos auf die Grösse der Function Einfluss. Es bedarf keines Hinweises auf die Versuche von Cavazzani, Butte, Morat und Dufourt, um darüber klar zu sein, dass die Leberfunction durch Erregung der die Leber innervirenden Nerven beeinflusst ist und gerade die angeführten Versuche wären am wenigsten geeignet, über den Einfluss der Nerven auf normale Glycogenie Aufschluss zu geben, da sie nur beweisen, dass bei hochgradigen Nervenreizungen, wie durch eine lange Parodisation eines die Leber innervirenden Nerven, das Leberglycogen rasch in Zucker umgewandelt wird, was ich auch in Bezug auf Muskelglycogen nachgewiesen habe und bei anderer Gelegenheit ausführlicher besprechen werde.

Zuntz sagt, wenn ich die Analogie zwischen den Manipulationen in der Bauchhöhle und des von Cavazzani geübten elektrischen Reizes nicht gelten lasse. „wir haben aber directe Beweise dafür, dass die Entlössung und mechanische Insulte der Bauchhöhle den Zuckergehalt des Blutes rasch steigern“, und dieser Beweis besteht darin, dass v. Mering, der ohne Eröffnung der Bauchhöhle Lebervenen- und Arterienblut gewann, in beiden gleichen Zuckergehalt fand. Ich habe vor vielen Jahren in eingehender Analyse die angeführten Versuche v. Mering's, die Ursachen für das von ihm gefundene Ergebniss klargelegt (Die Zuckerbildung im Thierkörper, 2. Aufl. S. 80), und wer diese Analyse mit unbefangenen Auge liest, wird das Resultat dieser Versuche vollkommen begreiflich finden, und am wenigsten in ihnen einen Beweis sehen wollen, dass die von mir und Anderen gefundene Zuckerzunahme in dem die Leber passirenden Blute nur durch die Eröffnung der Bauchhöhle veranlasst war. Ich habe durchaus nicht, wie Zuntz sagt, übersehen, dass v. Mering anders wie ich, extraperitoneal operirt hat, ich bemerkte ausdrücklich (Pflüger's Archiv XXXIV), ich habe die von v. Mering angegebene Methode mit kleinen Modificationen angewendet, und eine dieser Modificationen war, dass ich den Bauch

vorne öffnete und nicht, wie v. Mering es gethan, dass er nämlich an der Seite des *M. sacrolumbalis* einen Schnitt durch die Bauchdecken ausführte. Dass v. Mering die Eröffnung der Bauchhöhle vermied, weil er von derselben eine Einwirkung auf die Zuckerbildung in der Leber besorgte, ist schon darum unwahrscheinlich, weil er zum Behufe der Blutgewinnung aus der Pfortader „zwei Laparotomien mit Verlagerung der Eingeweide“ ausführen musste; er giebt selbst an, dass man die Milz nicht in die Bauchhöhle zurückbringen konnte, und die Resultate seiner vergleichenden Versuche zwischen Pfortader- und Lebervenenblut sieht er darum nicht für voll an, weil in Bezug auf das Lebervenenblut, welches nach Bernard's Methode gesammelt war, keine Gewähr für vollständige Reinheit vorhanden war. In meinen Versuchen, bei welchen ich das Lebervenenblut durch Katheterisirung der Lebervene gewann, wird das gefundene Zuckerplus auf die Operation zurückgeführt, welche ich zur Blutgewinnung des Pfortaderblutes anwenden musste, und doch unterscheidet sich mein Vorgehen dadurch vortheilhaft von jenem von v. Mering geübten, dass ich die Canule nicht in den Hilus der *V. Porta* einführte, also keine Störung in der Lebercirculation herbeiführte und die Leber nicht tangirte. Doch, wie bereits früher erwähnt, mit Worten lässt sich eine solche Controverse nicht zum Abschlusse bringen, und ich wollte darum durch Versuche den Beweis erbringen, dass die Baucheröffnung an der Zuckervermehrung keinen Antheil habe.

Ich habe an die früher von mir geübte Methode, das Blut durch eine in die *V. cava inf.* eingeführte Canule zu sammeln, angeknüpft, nur wurde, um die Eröffnung der Bauchhöhle zu vermeiden, das Blut der *V. cava* nicht durch Unterbindung der *V. cava* oberhalb der Nierenvenen abgeschlossen, sondern es wurde, wie v. Mering u. A. es für den Abschluss des Herzblutes gethan haben, das Lumen der unteren Hohlvene oberhalb der Nierenvenen durch eine an der Canule befindlichen Blase abgeschlossen, und zu diesem Zwecke war von meinem geehrten Collegen Prof. v. Basch eine sinnreiche Canule construirt worden, welche das Abschliessen der Hohlvene und das Ausfliessen des Blutes aus den Lebervenen gestattet. Die Methode wurde in folgender Weise ausgeführt: Von der *v. jugul. aus* wurde eine gefensterte an ihrem oberen Ende geschlossene Canule eingeführt, diese trägt an ihrem oberen Ende einen Kautschuküberzug, welcher zu einer Blase aufgetrieben werden

kann. Durch die vena crur. wird eine Doppelröhre eingeführt, das innere Rohr überragt das äussere um 2 bis 4 Ctm., es ist an seinem oberen Ende offen und wird durch einen gut passenden Obturationsstab geschlossen. Ueber die beiden oberen Enden der in einander steckenden Röhren wird ein Kautschuküberzug aufgebunden. Die unteren Enden der beiden in einander steckenden Röhren wurden gleichfalls durch ein Stück Kautschuk fest miteinander verbunden. Aus dem äusseren Rohr zweigt ein Seitenrohr ab, welches mit dem zwischen den beiden Röhren und dem Kautschuküberzuge befindlichen Luftraum communicirt, und durch dieses seitliche Rohr wird der Ueberzug zu einer Blase aufgetrieben, ohne dass hierdurch die Ausflussöffnung der inneren Röhre tangirt wird. Die beiden Canulen werden eingeführt, und zwar die eine von der V. jugul. bis etwa 1 bis 2 Ctm. ober dem Zwerchfelle (fünfter bis sechster Zwischenrippenraum), die andere bis oberhalb der V. renalis, ungefähr bis auf die Höhe der ersten wahren Rippe. Die Länge der einzuführenden Canulen wird vor der Operation an dem aufgebundenen Thiere gemessen und durch Marken bezeichnet. Wenn die Canulen eingeführt sind, werden die Kautschukenden mittelst eingespritzten Wassers und unter Controle des v. Basch'schen Metallmanometers, zu Blasen aufgetrieben, nachdem früher festgestellt war, welches Wasserquantum nöthig war, um eine für die Obturation des Lumens der Venen genügend gespannte Blase zu bilden. Während des Versuches bleiben die Manometer mit den Canulen verbunden, so dass man aus dem im Manometer herrschenden Drucke die Gewähr hat, dass die Blasen während der Blutentnahme nicht zusammengefallen sind. Wenn diese Arbeiten beendigt sind, wird der Obturationsstab zurückgezogen und das Venenblut gesammelt. Das zum Vergleiche benutzte Blut der Art. crur. wird unmittelbar, nachdem das Lebervenenblut gesammelt ist, dem Gefässe entnommen. In meinen Versuchen habe ich auch vor Einführung der Canulen eine kleine Blutportion aus der Art. crur. entnommen, und es waren im Allgemeinen zwischen den zwei Aderlässen aus der Art. crur. 20 bis 30 Minuten verstrichen. Jede Blutentnahme betrug zwischen 30 und 40 Cctm. Jedem Versuche folgte eine eingehende Section, und nur, wenn die Blasen am richtigen Platze lagen, die untere ober den Renalvenen und die obere oberhalb der Lebervenen, und noch deutlich gespannt waren, konnte der Versuch als gelungen gelten.

Nachstehende Tabelle enthält die erlangten Resultate:

Versuchs- nummer	Zuckergehalt des Blutes in Procent			A n m e r k u n g e n.
	art. cur. I ¹⁾	vena hepatica	art. crur. II ²⁾	
I	0,120	0,200	0,115	1) vor, 2) nach Blutentnahme aus der Lebervene.
II ³⁾	0,220	0,260	0,220	
III	0,207	0,378	0,210	3) Bei der Section waren die Blasen intact, aber die untere reichte bis knapp an die Nierenvenen.
IV	0,194	0,286	0,181	
V	0,212	0,327	0,232	

Diese Versuche sagen aus, dass das Lebervenenblut beträchtlich zuckerreicher ist, auch wenn dasselbe bei geschlossener Bauchhöhle und ohne dass die Leber berührt ist, gesammelt wird. Die Zuckerzunahme beträgt ungefähr 0,1 % und ist in einzelnen Versuchen auch grösser. Da das arterielle Blut als Vergleichsobject genommen, und der Zuckergehalt desselben im Allgemeinen nicht unbeträchtlich grösser ist als der des Blutes der Pfortader, ist die Zuckerzunahme des Blutes auf seinem Wege durch die Leber in Wirklichkeit grösser als aus meinen Versuchen ersichtlich ist. Der nicht ganz gelungene Versuch II ist noch ein hübscher Beleg für die grosse Zuckerzunahme in der Leber, da durch wahrscheinliche Beimengung des Blutes aus den Nieren dieses Zuckerplus beträchtlich vermindert war. Die Resultate dieser Versuche sind in vollster Uebereinstimmung mit jenen, welche ich in den Versuchen gewonnen hatte, bei welchen die V. cava bei geöffneter Bauchhöhle unterbunden wurde, oder bei welchen das Blut durch Einstich in eine Lebervene gewonnen ward. Durch diese Versuche werden also alle jene Einwürfe hinfällig, welche dieses Zuckerplus auf eine anomale Zuckerbildung in der Leber als Folge des operativen Eingriffes zurückführen wollen.

Nebst den besprochenen Einwürfen, welche das von mir gefundene Zuckerplus in der Lebervene auf operative Eingriffe zurückführen, werden von Zuntz noch allerlei kleine Operationsbedingungen für die Zuckerzunahme verantwortlich gemacht. So soll dieses Zuckerplus dadurch entstanden sein, weil der Entnahme des Lebervenenblutes schon ein Aderlass vorangegangen ist. Nun habe ich zwar ganz unabhängig von dieser Frage, als ich den Zuckergehalt des arteriellen Blutes vor und nach der Narkose vergleichen wollte, in 6 Vorversuchen das Carotisblut normaler Thiere in 3—4 Proben

in Zwischenräumen von je $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde entnommen und in demselben gleichen Zuckergehalt gefunden. Und dieses Resultat steht durchaus nicht, wie Zuntz meint, im Widerspruche zu der von v. Mering und von Bernard gefundenen Zuckerzunahme im Blute späterer Aderlässe. Nach Cl. Bernard (ich citire nach v. Mering) „soll sich der Zuckergehalt des Blutes in Folge des wachsenden Blutverlustes steigern, wenn ein Thier langsam verblutet wird; beim raschen Verbluten ist nach ihm die Menge des Zuckers in den ersten und letzten Blutportionen annähernd gleich gross“. v. Mering fand eine bedeutende Zuckersteigerung nach Aderlassen von 400 bis 600 Cctm., und wenn auch das Gewicht seiner Versuchshunde nicht angegeben ist, beträgt doch ein solcher Blutverlust, selbst bei grossen Hunden, $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ des ursprünglichen Blutbesitzes, und es ist natürlich, dass, da der in die Circulation gelangte Zucker sich auf eine kleinere Blutmenge vertheilt, der procentische Zuckergehalt des zurückgebliebenen Blutes gesteigert ist. Ich habe Aderlässe im Maximum von 50 Cctm. gemacht, diese sind mit jenen von v. Mering nicht parallel zu stellen und konnten auch nicht das gleiche Ergebniss haben. Die oben mitgetheilten Versuche geben einen weiteren Beleg, dass die Aderlässe an der Zuckersteigerung nicht den geringsten Antheil haben können, denn sowohl das vor der Blutentnahme aus der Lebervene wie das nach derselben entnommene Blut der Schenkelarterien haben, mit Ausnahme im Versuche V, innerhalb der Fehlergrenzen den gleichen Zuckergehalt. Diese Versuche beweisen ferner, dass es ganz gleichgiltig ist, ob das Lebervenenblut mit dem vor oder nach dessen Entnahme gesammelten Blute verglichen wird, und dass es kein „bewusst begangener Fehler“ war, das Lebervenenblut später als das zum Vergleiche gewonnene Blut zu entnehmen.

Durch diese neuen Versuche, die ich angestellt habe, dürfte nun einmal endgiltig widerlegt sein, dass die Zuckerzunahme im Lebervenenblute, die ich in mehr als 60 Versuchen, nach drei verschiedenen Methoden ausgeführt, gefunden habe, durch operative Einflüsse veranlasst war. In einem Punkte bin ich mit Zuntz einig, dass nicht, wie Pflüger annahm, nur das Eiweiss, oder wie andere Forscher meinten, nur das Fett zur Bestreitung der Muskelarbeit sich eigne. Eiweiss, Fett, und auf indirectem Wege auch die Kohlehydrate der Nahrung, sind die Energiequellen für die Arbeit des Lebens. Dass diese Nahrungsmittel erst in Zucker umgewandelt werden müssen, ehe sie für diese Arbeit als Kraft-

quelle dienen können, ist nicht meine Hypothese, ich habe einfach eine Thatsache registriert, den grossen Umfang der Zuckerbildung in der Leber. Es ist eine natürliche Folgerung dieser Thatsache, dass die zugeführten Nahrungsmittel nicht in anderer Weise verwerthet werden können, wenn der grösste Theil ihres Kohlenstoffes als das Arbeitsmaterial in dem gebildeten Zucker angehäuft ist.

Es ist noch nicht sehr lange her, dass die Zuckerbildung in der Leber von den meisten deutschen Physiologen in Abrede gestellt wurde, und einer der Verehrtesten, C. Ludwig, nahm es mit einem skeptischen Lächeln auf, als ich ihm vor vielen Jahren mittheilte, ich habe in der Leber des lebenden Thieres 0,4 bis 0,5 % Zucker gefunden. Heute zweifelt kein Physiologe mehr, dass die Leber Zucker bereitet. Die Zeit dürfte nicht mehr ferne sein, wo auch der grosse Umfang dieser Function zur allgemeinen Anerkennung gelangt. Leider hat das Wort auch hier seine Geltung „*duobus litigantibus tertius gaudet*“. Während in Deutschland an den Resultaten meiner Forschung von berufener wie von unberufener Seite haarspaltende Kritik geübt wird, erklären die Franzosen rundweg, dass nicht bloss die Zuckerbildung in der Leber von einem ihrer grossen Forscher entdeckt wurde, was Niemand in Abrede stellt, sondern, dass auch der Umfang dieser Zuckerbildung und die grosse Bedeutung dieses Zuckers für die Oekonomie des Lebens zuerst von französischen Forschern entdeckt wurde, was vollkommen unrichtig ist.

Anmerkung: Nachdem durch meine jetzigen Versuche die Gespensterrucht vor der Operation verscheucht sein dürfte, möchte ich betonen, dass diese Versuche für den durch dieselben erzielten Zweck unendlich werthvoll waren, dass ich es aber jedem Forscher auf diesem Gebiete anrathе, bei Versuchen über die Zuckeraufnahme des Blutes in der Leber jene Methoden zu wählen, bei welchen der Bauch geöffnet wird, da hier jeder einzelne Versuch zu einem sicheren Resultate führt, während bei der Arbeit im Dunkel viele Versuche missglücken, wodurch viel Mühe, Zeit und Geld unnütz verschwendet werden.

XIX.

Zur Frage über den Umfang der Zuckerbildung in der Leber.

(Centralblatt für Physiologie vom 20. Januar 1900, Heft 22.)

Ich habe bekanntlich auf Grundlage zahlreicher Versuche ermittelt, dass das Blut, welches aus der Leber strömt, weit zuckerreicher ist als dasjenige, welches in die Leber strömt, dass es sich also in der Leber mit Zucker befrachtet. Die Zuckerzunahme beträgt 50 bis 80 % des ursprünglichen Zuckergehaltes. Auf Grundlage dieser Thatsachen konnte ich feststellen, dass sehr grosse Zuckermengen, bei erwachsenen Menschen z. B. viele hundert Gramm innerhalb 24 Stunden, aus der Leber in den Kreislauf geführt werden. Die Resultate meiner Versuche wurden nicht angezweifelt, aber man liess sie nicht als den Ausdruck physiologischen Geschehens gelten; sie sollten nur durch anormale Verhältnisse und insbesondere durch die zur Blutgewinnung nöthigen Operationseingriffe hervorgebracht sein. Mit Versuchen über diese Frage trat nur Abeles auf und in neuerer Zeit Mosse, der aber einfach die Versuche von Abeles copirte. Dieser hatte, als er nach der von mir modificirten Methode von v. Mering arbeitete, die gleiche Zuckervermehrung in der Leber nachweisen können; aber er fand nur eine sehr geringe Zuckerzunahme, als er nach der Methode Pal-Ikalovicz das Lebervenenblut sammelte. Ich habe nachgewiesen, dass dieser Gegensatz in den Resultaten nur dadurch veranlasst war, dass die letztgenannten Versuche an narkotisirten Thieren ausgeführt wurden und dass durch die Narkose die Zuckerbildung herabgesetzt, nahezu sistirt wurde. Alle anderen Gegner haben sich die Sache leichter gemacht und der Vollwerthigkeit meiner Versuchsergebnisse theoretische Bedenken entgegengestellt. Unter diesen nahmen das Sträuben des Thieres und die Leberinsulte den ersten Rang ein. Ich habe auch auf diese

Einwendungen, wenn sie, wie dies durch Zuntz geschehen ist, wissenschaftlich begründet wurden, durch solche Versuche geantwortet, bei welchen diese Einflüsse, welche die vermehrte Zuckerbildung verschuldet haben sollten, ausgeschlossen waren. Bei diesen neuen Versuchen ward gar keine Laparotomie ausgeführt und das Lebervenenblut mit dem der Art. crur. verglichen; zum Behuf der Gewinnung des ersteren wurden zwei Canulen eingeführt, die eine von der Vena jugular. aus, die andere von der Vena crur. Beide trugen an ihrem oberen Ende Kautschukblasen, durch welche alles Blut, mit Ausnahme jenes der Lebervene, abgeschlossen werden konnte. Die untere Canule war doppelt, die innere überlagte die abschliessende Blase und leitete, wenn der Obturationsstab zurückgezogen wurde, das Blut nach aussen.

An diese Versuche knüpft Bing¹⁾ eine experimentelle Arbeit, die zu dem Resultate führt, dass der Zuckergehalt der beiden Blutarten, des Portablutes, wie des Lebervenenblutes nachweisbar gleich ist. Er beginnt damit, zu erklären, dass nach seiner Ansicht meine Gegner in ihren Einwürfen ein zu grosses Gewicht gelegt haben „auf den Aderlass, auf die vergrösserte Muskelarbeit mit einer dem Zuckerverbrauch entsprechenden compensatorischen Steigerung der Zuckerbildung in der Leber, oder auf den operativen Eingriff. Die Bedeutung dieser Momente für die gewonnenen Resultate ist sicherlich übertrieben worden“. Bei meinen letzteren Versuchen seien alle diese angeführten Fehlerquellen vermieden, man müsse mir also entweder Recht geben, „dass die Vermehrung eine normale ist, oder man muss eine andere Ursache finden, die Anlass dazu gegeben haben kann; und diese Ursache ist die Stauung“. Also die Stauung verschuldet in allen meinen Arbeiten die nachgewiesene Zuckerbildung und Bing begnügt sich nicht, diese Anklage zu formuliren, er will sie auch durch eine Reihe von Versuchen beweisen. Die Versuche sind doppelter Natur. Nahezu in allen Versuchen wird das Lebervenenblut mit dem Blute der Vena portae verglichen. Das Portablut wird in gewöhnlicher Weise durch einen elastischen Katheter gesammelt, welcher von einer grösseren Milzvene aus in den Pfortaderstamm vorgeschoben wird. Zur Gewinnung des Lebervenenblutes wurde in der ersten Versuchsreihe folgendermaassen vorgegangen. Es wurde in eine

1) H. J. Bing: Untersuchungen über die reducirenden Substanzen im Blute. Skand. Arch. f. Physiol. IX, 6, S. 336.

femor. ein elastischer Katheter eingeführt, an dessen Spitze ein Ballon von dünnem Kautschuk angebracht war. Durch die V. jugular. dextra wurde ein gerades dünnes Glasrohr durch das dicke Herz eingeführt, bis man annahm, dass die Spitze in die Vena cava inferior, der Höhe der Einmündungsstelle der V. hepatica entsprechend, gelangt war. Der Katheter, der in der V. femoral. eingeführt wurde, wurde hierauf in die Vena cava inferior eingeführt, bis die Spitze bis über die Einmündungsstelle der Nierenvenen reichte, und hierauf wurde der Ballon aufgetrieben. Sodann wurden mittelst der Glasspritze 80 Ccm. Blut aus der durch die V. jugular. eingeführten Glasröhre entnommen und analysirt.

Es wurden vier Versuche gemacht, und bei den Analysen wurde der Zuckergehalt des Pfortaderblutes wie des Lebervenenblutes nahezu gleich oder nur in den Fehlergrenzen schwankend gefunden.

In der zweiten Versuchsreihe hat Bing meine Methode angewendet, nur mit dem Unterschiede, für welchen er keinen Grund angibt, dass er die einfache Canule von der Femoralvene aus einführt, die Doppelcanule dagegen, durch welche das Blut gesammelt wird, von der Jüglularvene aus einbringt. Er stellte nach dieser Methode zwei Versuche an. Bei dem ersten wurde Carotisblut mit Blut aus der Lebervene, bei dem zweiten wurde dieses mit Pfortaderblut verglichen. Bei jedem Versuche wurden aus jedem der genannten Gefässbezirke zwei Blutproben entnommen; und zwar die eine vor der Absperrung der Doppelcanule durch die Blase, die andere einige Minuten nach dieser Absperrung. Die Resultate dieser Versuche waren folgende:

Versuch I.

Vor der Absperrung	Nach der Absperrung
Arteria carotis 0,079	0,094
Vena hepatica 0,095	0,142

Versuch II.

Vor der Absperrung	Nach der Absperrung
Vena portae 0,122	0,127
Vena hepatica 0,183	0,488

Die Versuche der ersten Art sind nach Bing diejenigen, welche unter normalen physiologischen Bedingungen ausgeführt wurden. Bei den Versuchen der zweiten Art war das Blut unter

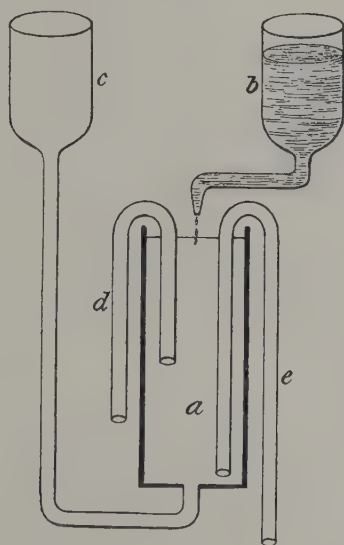
anormalen Verhältnissen, nämlich unter Stauung, gesammelt; das Gleichbleiben des Zuckergehaltes in den Versuchen der ersten Reihe entspricht den normalen physiologischen Verhältnissen: die Zuckersteigerung im Blute der Lebervene in den Versuchen der zweiten Reihe ist nur die Folge der Blutstauung.

Gegen die gewonnenen Thatsachen ist nichts einzuwenden, nur ist ihre Deutung eine vollständig irrig; sie lautet richtiger: In den Versuchen der ersten Reihe ist kein reines Lebervenenblut gesammelt, es ist gemischtes Blut, wahrscheinlich zum grössten Theile Blut aus dem rechten Vorhof resp. aus dem Zuflussgebiet der V. cava sup.; in den Versuchen der zweiten Reihe und insbesondere in jenen nach Absperrung wurde reines Lebervenenblut mit Porta- oder Carotisblut verglichen. Bei den Versuchen der ersten Reihe wurde der dünnen, durch die Jugularis eingeführten Glasröhre Blut durch Aspiration entzogen, und in Folge dieser Aspiration muss das Blut aus dem rechten Vorhofe, resp. aus der Vena cava superior angesaugt werden. In den Versuchen der zweiten Reihe war schon vor der Absperrung mit der Blase durch die dickere Doppelcanüle, welche das Lumen der Vena cava infer. fast ausfüllte, der Zutritt von Blut aus dem rechten Herzen wesentlich beschränkt und das erhaltene Blut zum grossen Theile Lebervenenblut und ist darum zuckerreicher als das zum Vergleiche herbeigezogene Blut. Noch günstiger gestaltet sich das Verhältniss nach der Absperrung durch die Blase; es wird dann nur reines Lebervenenblut gesammelt, und darum hat dieses einen bedeutend höheren Zuckergehalt. Etwas anomal gross ist derselbe dadurch, dass die Blutentnahme erst 4 Minuten nachdem die Absperrung erfolgt war, stattfand. Durch diese längere Absperrung ist das Lebervenenblut von Zucker mehr saturirt worden und darum ist die Differenz zwischen beiden Blutarten weit grösser, als ich sie je gefunden habe.

Die Stauung als solche hat auf die Zuckerbildung nicht den geringsten Einfluss, und ich habe dies ausdrücklich erwähnt in meiner von Bing citirten, aber missverstandenen Bemerkung gegen die Schlüsse, die Abeles aus jenen Versuchen zog, bei welchen er die Canüle in der Lebervene länger liegen liess. Ich sagte ausdrücklich, die Zuckervermehrung nach längerem Verweilen der Sonde sei nur eine Folge der durch die gehemmte Ausströmung des Blutes veranlassten stärkeren Saturirung mit Leberzucker; und noch unberechtigter ist Bing's Annahme, dass bei meinen Ver-

suchen Stauung die vermehrte Zuckerbildung verursacht haben konnte, so z. B. in meinen Versuchen nach Methode A, wo die Vena cava im Brustraume unterbunden wurde. Das Anziehen des Ligaturfadens fand, wie ich dort ausdrücklich mitgetheilt habe, in dem Momente statt, als der Obturationsstab aus der unteren Canüle herausgezogen wurde, und dauerte so lange, bis etwa 50 Cubikcentimeter des im raschen Strome ausfliessenden Blutes gesammelt waren, d. h. kaum 10 Sekunden!

Um dieses Ansaugen des Blutes aus dem Zuflussgebiete der V. cava sup. in die untere Hohlvene bei negativem Drucke nach-



zuweisen, habe ich Versuche angestellt mit Hilfe eines Modells, welches Herr College v. Basch freundlichst construirte und welches durch die beifolgende Zeichnung illustriert ist:

Das Rohr *a* repräsentirt das Strombett der V. cava infer. und des rechten Vorhofes. Die Flasche *b* mit gefärbter Flüssigkeit gefüllt, repräsentirt das Zuflussgebiet zur V. cava super., und die Flasche *c*, ungefärbte Flüssigkeit enthaltend, das Zuflussgebiet der V. cava infer., in unserem Falle, wo alle Zuflüsse bis über die V. ren. abgeschlossen sind, bloss den Zufluss von der Lebervene. Die Röhre *d* ist heberförmig gebogen, das eine Ende dieses Hebers taucht bis ungefähr in die Mitte des weiten Rohres *a*, das äussere freie Ende des Hebers reicht etwas tiefer herab. Aus diesem

Heber kann Flüssigkeit aus dem weiten Rohre abfliessen. Dieses Abfliessen repräsentirt die Richtung des Flüssigkeitsstromes gegen den rechten Ventrikel. Die heberförmige Röhre *e*, welche bis knapp an die Mündung der Lebervenen in die V. cava infer. reicht, stellt die Canüle dar, welche von der V. jugul. eingeführt wird; der längere, saugende Heberarm ersetzt die Aspiration. An die von den Flaschen *b* und *c* ausgehenden Röhren sind Klammern angebracht. Der Versuch wird nun in folgender Weise ausgeführt: Man füllt die Röhre *a* mit ungefärbter Flüssigkeit, öffnet dann die Klammern, die von *b* und *c* ausgehen, lässt aus dem Heber *d*, nachdem Flüssigkeit angesaugt ist, diese aus demselben ausströmen. Hierbei sieht man, dass bis zu dem Punkte, wo die Röhre *d* in die Röhre *a* mündet, die in dieser befindliche Flüssigkeit gefärbt ist; während in dem unteren Theile der Röhre *a* die Flüssigkeit ungefärbt bleibt. Wird nun das Heberrohr *e* angesaugt, so wird momentan die gesammte Flüssigkeit in der Röhre *a* gefärbt, und dementsprechend ist auch die aus dem Heber *e* ausströmende Flüssigkeit gefärbt. Durch die Aspiration der Flüssigkeit im Heber *e* hat also eine rasche Vermischung der aus den Flaschen *b* und *c* strömenden Flüssigkeiten oder, auf den Thierkörper übertragen, eine Vermischung von Körperven- und Lebervenenblut stattgefunden.

Bing will nicht in Frage stellen, dass eine grosse Zuckerbildung in der Leber und ein grosser Zuckerverbrauch im Organismus stattfindet; für die grosse Zuckerbildung sprechen die Resultate jener Versuche, „wo man auf irgend eine Art diese Thätigkeit accumulirt oder gesteigert hat“; es könne beides erfolgen, ohne dass ein Unterschied im Zuckergehalte der beiden Gefässgebiete nachgewiesen werden kann. Er weist zur Erklärung dieses Widerspruches auf die grosse Schnelligkeit des Blutstromes hin. In Folge derselben sei der Unterschied im Zuckergehalt in den beiden Blutarten so gering, dass er noch innerhalb der Fehlergrenze liegt.

Diese hypotetische Erklärung ist durch Bing's eigene Versuche vollständig unnöthig geworden. Die gewonnenen Thatsachen haben bewiesen, dass der Zuckergehalt des wirklich reinen Leberblutes weit grösser ist als der des Pfortaderblutes. Seine Versuche haben den grossen Umfang der Zuckerbildung in der Leber in glänzender Weise bestätigt. Es ist Bing ergangen, wie Saul, dem Sohne Kiss', vorausgesetzt, dass für uns eine gefundene Wahrheit eben so viel werth ist als ein gefundenes Königreich.

Der grössere Theil von Bing's Arbeit enthält die Untersuchungen über „die Natur“ der reducirenden Substanzen im Blute und er kommt zu demselben Resultate, zu welchem A. Jacobsen und V. Henriques gelangt sind, dass neben reducirendem gährungsfähigem Zucker auch noch reducirendes Jecorin vorhanden ist, und zwar in grösserer Menge als praeformirter Zucker. Aus dem Jecorin wird erst durch Behandlung mit Säure in der Hitze Jecorinzucker. Diese Resultate stehen in vollem Widerspruche mit dem, was ich über den reducirenden Körper des Blutes gefunden habe¹⁾. Ich habe in dem enteimissten und eingeengten Blutfiltrate Reduction wie Gährung bestimmt, beide deckten sich vollständig, d. h. sie gaben dieselbe Menge Zucker. Auf die Congruenz des Vergährungsresultates mit dem der Reduction einer auf Traubenzucker eingestellten Kupferlösung gründet sich die Erkenntniss, dass der Leberzucker Traubenzucker sei, die auch durch Rotation und durch die Phenylhydrazinprobe bestätigt wurde. Für einen zweiten reducirenden nicht gährungsfähigen Körper ist im Blute kein Raum vorhanden.

1) Seegen, Zucker im Blute etc. Pflüger's Archiv. Bd. XXXIV.

XX.

Ueber eine Methode, um minimale Mengen Zucker im Harn mit grösserer Bestimmtheit nachzuweisen.

(Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. V.)

Es fehlt uns, wie ich dies in einer eingehenden Arbeit¹⁾ nachgewiesen habe, an einer verlässlichen Methode um die Anwesenheit von kleinen Mengen Zucker im Harn mit Bestimmtheit zu ermitteln.

Die bewährteste und zugleich empfindlichste Zuckerprobe, die sogenannte Trommer'sche Probe, leidet an zwei Hauptgebrechen, wenn es sich darum handelt, mit Hülfe derselben kleine Zuckermengen im Harne nachzuweisen.

1. Die Harnbestandtheile trüben die Reaction, die Fällung des gebildeten Oxyduls ist durch dieselben verhindert, oder tritt nur unvollständig auf, und statt der durch minimalen Zuckergehalt in wässriger Lösung hervorgebrachten charakteristischen Ausscheidung von Kupferoxydul- oder Oxydulhydrat bewirkt eine gleich starke Harnzuckerlösung nur eine Gelbfärbung oder eine dichroitische Trübung der Probeflüssigkeit.

2. Einzelne Harnbestandtheile, und speciell die Harnsäure reduciren gleichfalls Kupferoxyd, und ein an Harnsäure reicher Harn bringt gleichfalls jene früher erwähnten Reductionerscheinungen hervor, und macht es dadurch vorkommenden Falles zweifelhaft, ob die Reaction durch Anwesenheit von grösseren Harnsäuremengen, oder ob sie durch kleine Zuckerquantitäten hervorgerufen worden ist.

Ich hatte bei meinen früheren Versuchen²⁾, als ich ermitteln

1) Seegen, Genügen die bis jetzt angewendeten Methoden, um kleine Mengen Zucker mit Bestimmtheit nachzuweisen? Sitzungsber. der kais. Akad. der Wissensch. 64. Bd. 1871.

2) a. a. O.

wollte, welche Harnbestandtheile die Ausfällung des durch Zucker im Harn reducirten Kupferoxyduls beeinträchtigen, den Harn durch Thierkohle zu entfärben gesucht und mich überzeugt, dass der entfärbte Harn eine bessere Reduction bewirke, als der nicht entfärbte.

Maly¹⁾ hat ungefähr gleichzeitig mit mir ebenfalls mitgetheilt, dass durch Entfernung des Harnfarbstoffs die Ausfällung des gebildeten Kupferoxyduls eine bessere werde.

Ich hatte in den früheren Versuchen durch Kochen mit Thierkohle zu entfärben gesucht, es gelang mir nie in dieser Weise eine vollständig wasserhelle Flüssigkeit zu gewinnen, Maly entfärbt durch Digeriren mit Thierkohle, es bedarf dabei nach meiner Erfahrung immer einer längeren Zeit, um eine vollständig entfärbte Flüssigkeit zu gewinnen.

Ich habe jetzt eine schnelle und sehr wirksame Methode der Entfärbung ermittelt; diese besteht darin, den Harn mehrere Mal durch Blutkohle zu filtriren. Gewöhnlicher Harn ist schon nach 2—3maliger Filtration wasserhell, aber selbst sehr dunkler Harn verliert durch wiederholtes, etwa 4—5maliges Filtriren jede Spur von Farbstoff und ist nach seinem Aussehen von destillirtem Wasser nicht zu unterscheiden.

Das zuckerhaltige Filtrat bringt eine bessere Reaction hervor, als der ursprüngliche Zuckerharn, das gebildete Oxydulhydrat wird rascher ausgefällt. Aber selbst in dem nach der früher angegebenen Methode entfärbten Harn, welcher keine Spur Farbstoff enthält, ist die durch kleine Zuckermengen bewirkte Reduction lange nicht so charakteristisch, wie durch eine gleich schwache wässrige Zuckerlösung. Es sind also die die Ausfällung hemmenden Bestandtheile in das Filtrat übergegangen.

Die Reduction wird dagegen eine sehr charakteristische, wenn nach vollendeter Filtration die auf dem Filter befindliche Kohle mit wenig destillirtem Wasser gewaschen und das Waschwasser zur Probe benützt wird. Das Waschwasser ist bei manchen zuckerhaltigen Harnen der Fehling'schen Probe gegenüber ebenso empfindlich wie eine wässrige Zuckerlösung. Ich habe mir Harnzuckerlösungen dargestellt von 0,01 % Zuckergehalt. Die ursprüngliche Lösung brachte

1) Maly, Ueber die Trommer'sche Zuckerreaction im Harn. Sitzungsbericht der kais. Akad. der Wissensch. 63. Bd. 1871.

in Fehling'scher Lösung eine Gelbfärbung ohne Ausfällung oder eine schwach dichroitische Trübung hervor. Der durch Kohle vollständig entfärbte Harn reducirte das Kupfer zu gelbem sich langsam ausscheidendem Oxydulhydrat. Das Waschwasser brachte ganz wie eine gleich schwache wässrige Zuckerlösung eine schöne Ausscheidung von Kupferoxydul an den Wänden des Proberöhrchens hervor.

Die Reaction ist nicht bei allen Harnen gleich rein und gleich empfindlich. Ich fand, dass bei Harnen, die blass waren und kein sehr hohes specifisches Gewicht zeigten, unter 1,018, die Empfindlichkeit des Waschwassers eine unendlich grosse sei, dass dagegen bei Harnen, welche sehr gefärbt waren, ein hohes specifisches Gewicht hatten und reich an Harnsäure waren, eine minimale Zuckermenge wie die oben genannte im Waschwasser nicht oder nur durch die bekannte dichroitische Trübung angezeigt wurde. Bei etwas grösserem Zuckergehalt dagegen, bei 0,05—0,06%, giebt das Waschwasser immer eine unendlich viel bessere Reaction als der ursprüngliche Zuckerharn oder als der durch Kohle filtrirte vollständig farblose Harn. Ich beobachtete ferner, dass in diesen Fällen das zweite und dritte Waschwasser eine viel charakteristischere Reaction geben als das erste. Während das erste Waschwasser eine noch etwas missfarbige Trübung mit der Fehling'schen Lösung hervorbrachte, gaben die folgenden Waschwässer eine schöne Ausscheidung von gelbem Kupferoxydulhydrat, und selbst das vierte Waschwasser zeigte eine zwar nur minimale Zuckermenge an, aber es geschah in derselben charakteristischen Weise, wie das in einer wässrigen Zuckerlösung mit minimalem Zuckergehalte geschieht.

Die verschiedene Wirkung des Zuckerharnes, des Filtrats und des Waschwassers ist so zu deuten, dass, wie dies von mir und Andern nachgewiesen wurde, der Harn Stoffe enthält, welche kleine Mengen durch Reduction gebildeten Kupferoxyduls in Lösung erhalten. Ein Theil dieser die Ausfällung hindernden Stoffe dürften die Farbstoffe des Harnes sein, darum giebt entfärbter Harn eine charakteristischere Reaction als nicht entfärbter. Aber unzweifelhaft hemmen noch andere Harnbestandtheile die Ausfällung, sonst müsste der vollständig entfärbte Harn eine eben so eclatante Reaction geben wie eine wässrige Zuckerlösung, was erfahrungsgemäss nicht der Fall ist. Die Waschwässer enthalten entweder keinen oder weit weniger von den die Ausfällung des Kupferoxyduls hemmenden

Bestandtheilen, und zwar entweder, weil dieselben ganz ins Filtrat übergingen, oder weil vielleicht ein Theil derselben in der Kohle zurückgehalten wird und gar nicht oder nicht in dem Verhältnisse wie der Zucker aus der Kohle ausgewaschen werden kann. Darum ist das Waschwasser wirksamer als das Filtrat, und sind die späteren Waschwässer, in so lange sie überhaupt noch Zucker enthalten, wirksamer als die früheren, die wahrscheinlich noch etwas von den hemmenden Bestandtheilen enthalten.

Das eine Hauptgebrechen, welches der Fehling'schen Probe anhaftet, wenn es sich um die Auffindung kleiner Mengen Zuckers im Harn handelt, war somit durch die Modification der Probe gehoben. Für viele Harne wurde durch dieselbe die Reaction so empfindlich, wie für wässrige Zuckerlösungen, und selbst für Harne, welche reich an Bestandtheilen sind, welche die Reaction hemmen, wurde sie doch durch Prüfung des Waschwassers weit empfindlicher und konnte eine Zuckermenge von 0,05—0,06 % durch deutliche Ausscheidung von Kupferoxydul- oder Oxydulhydrat nachgewiesen werden. Es handelte sich nun um den zweiten Punkt, nämlich nachzuweisen, dass eine gleiche Wirkung des Waschwassers nicht durch ein Plus von Harnsäure veranlasst sei, und es war darum nöthig zu untersuchen, wie sich eine Harnlösung gegen Kohle verhalte.

Ich stellte mir eine wässrige Harnsäurelösung dar, die das Maximum der im menschlichen Harn vorkommenden Harnsäuremenge enthielt, also eine Lösung von 0,1 % Harnsäuregehalt.

Die Lösung reducirte schwefelsaures Kupferoxyd in eclatanter Weise zu rothem Cuoxydul. Ich filtrirte die Lösung durch gute Kohle und prüfte das Filtrat mit Kupferlösung, es trat keine Reduction ein, ebenso war die Wirkung des Waschwassers eine vollständig negative, die Kupferlösung wurde weder durch das Filtrat, noch durch das Waschwasser in ihrer Farbe verändert.

Die Empfindlichkeit der Trommer'schen oder Fehling'schen Probe gegen Harnsäure ist lange nicht so bedeutend wie gegen Zucker. Nach meinen Versuchen mit einer 0,01 % Zucker enthaltenden wässrigen Lösung bringen 5 Cctm., also 0,0005 Grm. Zucker, eine eclatante Reduction hervor, 3 Cctm. geben noch eine deutliche Kupferoxydulausscheidung, 2 Cctm. bringen eine leichte Trübung hervor, die als von rothem an der Wand ausgeschiedenem Oxydul herrührend erkannt wird, wenn man das Proberöhrchen gegen einen dunklen

Hintergrund hält, 1 Cctm. der Lösung ist wirkungslos. Es sind also bei einer 10000fachen Verdünnung noch 0,3 Mgrm. Zucker mit Bestimmtheit nachzuweisen. Von einer gleich starken 0,01 procentigen Harnsäurelösung bringen 5 Cctm. nur eine sehr geringe Wirkung auf Kupferoxyd hervor. Es entspricht diese verschiedene Empfindlichkeit schon dem verschiedenen Reductionsvermögen des Zuckers und der Harnsäure. Es könnte also noch immer etwas Harnsäure in der durch Kohle filtrirten Lösung vorhanden sein, ohne dass dieselbe durch Kupferlösung angezeigt wird.

Die Prüfung des Filtrats mit Salzsäure gab auch ein negatives Resultat, es entstand nicht die schwächste Ausscheidung von Harnsäure. Da aber auch dieser Nachweis nicht empfindlich genug ist, versuchte ich die Murexidprobe. Wenn der Harn durch gute Kohle filtrirt wird, gab die Murexidprobe ein vollständig negatives Resultat. Beim Filtriren durch minder gute Kohle, die sich schon durch schwächeres Entfärbungsvermögen kennzeichnet, wies die mit dem Filtrate vorgenommene Murexidprobe eine Spur Harnsäure nach. Das Filtriren durch Kohle macht es also möglich, Harnsäure bis auf Spuren auszuschcheiden, und eine durch das Filtrat oder Waschwasser erfolgende Reduction des Kupferoxyds kann mit Bestimmtheit als nicht von Harnsäure herrührend angesehen werden.

Die meisten oder fast alle Harne vermögen beim Erhitzen die blaue Fehling'sche Lösung gelb zu färben, sie reduciren also das Kupferoxyd, ohne dass es zu einer Ausscheidung kommt. Ich filtrirte eine grosse Zahl von Harnen durch Thierkohle bis zur Farblosigkeit und prüfte das Filtrat und das Waschwasser. Von der grösseren Zahl der so behandelten Harne, etwa von acht auf zehn, brachte weder Filtrat noch Waschwasser eine Wirkung auf die Kupferoxydlösung hervor, die blaue Farbe blieb unverändert.

Da der durch Kohle filtrirte Zuckerharn sich so viel besser zur Zuckerbestimmung mittelst Kupferoxyd eignete als der nicht filtrirte, wollte ich sehen, ob man den Harn auch filtriren dürfe, wenn es sich um quantitative Zuckerbestimmung handelte, und ich machte zu dem Zwecke einige Versuche.

Versuch 1. Ein künstlich durch Traubenzucker dargestellter Zuckerharn von 2,47 % Zuckergehalt wurde dreimal durch Kohle filtrirt. Das Filtrat war wasserhell. Eine in dem Filtrate nach gleicher Methode vorgenommene Zuckerbestimmung ergab 1,72 % Zucker. Der Verlust betrug 0,75 %.

Versuch 2. Diabetischer Harn von 1,92 % Zuckergehalt

wurde durch Kohle bis zur Farblosigkeit filtrirt. In dem Filtrate konnte nur 1 % Zucker nachgewiesen werden. Verlust 0,92 %.

Versuch 3. Zucker wurde in Wasser gelöst, der Zuckergehalt bestimmt, er betrug 9,61 %. Das Zuckerwasser wurde wie die Zuckerharne dreimal durch Kohle filtrirt. Die Zuckerbestimmung im Filtrate ergab 8,62 %, die Differenz betrug 0,99 %.

Versuch 4. Zucker im Wasser gelöst, die Quantität beträgt 1,47 %. Von diesem Zuckerwasser wurden 50 Cctm. durch Kohle filtrirt und die Kohle so lange durch kaltes und später durch kochendes Wasser gewaschen, bis eine Probe des Waschwassers Kupferoxyd nicht mehr reducirte. Filtrat und Waschwasser wurden der leichteren Rechnung wegen auf 200 Cctm. ergänzt und in diesen der Zuckergehalt bestimmt. Die Analyse ergab 0,27 %. Die Summe des Zuckers in diesen 200 Cctm. Flüssigkeit betrug also 0,54 Grm. Die ursprünglichen 50 Cctm. der 1,47 procentigen Zuckerlösung enthielten 0,735 Grm. Zucker. Es sind also circa 0,2 Grm. Zucker in der Kohle zurückgeblieben. Die ursprünglich 1,47 % Zucker enthaltende Lösung enthielt nach der Filtration 1,08. Der Verlust beträgt 0,4 %.

Die Kohle hält also einen beträchtlichen Theil Zucker zurück, welche weder durch kaltes noch durch heisses Wasser ausgewaschen werden kann. Kohle darf also nicht benutzt werden, wenn es sich um eine genaue quantitative Bestimmung handelt.

Nachtrag: Ich habe diese Arbeit, die eigentlich nicht in den Rahmen dieses Buches passt, hier nochmals veröffentlicht 1. weil sich mir und andern diese Methode so sehr bewährt hat, dass ich deren Mittheilung in den Lehrbüchern für Harnanalyse nicht genug wünschen kann und 2. weil ich sie der unendlich werthvolleren, weil für grössere Zwecke bedeutenderen, aber für Bestimmung kleiner Zuckermengen im Harn unbrauchbaren Reaction von Molisch gegenüberstellen wollte.

XXI.

Einige Bemerkungen über zwei neue Zuckerreactionen.

(Centralblatt für die med. Wissenschaften 1886, No. 44 u. 45.)

H. Molisch hat vor Kurzem zwei neue Zuckerreactionen mitgetheilt¹⁾. Er hat als Pflanzenphysiologe nicht bloss die grosse Bedeutung dieser Reactionen zur Feststellung von Zuckergehalt in Pflanzen auf mikrochemischem Wege dargestellt, er hat in langer Erörterung besonders hervorgehoben, dass mit Hülfe dieser Reactionen die Frage, ob der normale Harn Zucker enthalte oder nicht, nun endgültig und im bejahenden Sinne entschieden sei; er bietet den practischen Aerzten auch in diesen Methoden einen sicheren Nachweis zur Unterscheidung des diabetischen vom normalen Harn. Ich habe diese Mittheilung mit grossem Interesse aufgenommen, denn ich habe es oft beklagt, dass es uns bis jetzt an einer Methode mangelt, minimale Spuren Zuckers im Harn mit vollster Sicherheit nachzuweisen. In Bezug auf die Frage, ob der normale Harn Zucker enthalte, habe ich vor Jahren alle bis jetzt angewendeten Zuckerbestimmungsmethoden geprüft und bin damals zu dem Resultate gekommen, dass der normale Harn keine solche Zuckermenge enthalte, dass sie durch die uns heute zu Gebote stehenden Mittel unzweifelhaft und mit Ausschluss jeder analog wirkenden Substanz nachgewiesen werden könnte²⁾.

Als practischer Arzt habe ich diesen Mangel einer sicheren Methode ebenfalls oft schmerzlich empfunden, wenn manche schwere Symptome auf Störungen hinwiesen, die dem Diabetes eigenthüm-

1) Sitzungsber. d. Wiener Akademie d. Wissensch. XCIII. 2. Abth.

2) Seegen, Genügen die bis jetzt angewandten Methoden, um Zucker mit Bestimmtheit im Harn nachzuweisen? Sitzungsber. d. Wiener Akademie d. Wissensch. LXIV. ,

lich sind und die Analyse doch nur unsichere Resultate gab, und ich habe in meiner „Methode, minimale Mengen Zucker im Harn mit grösserer Sicherheit nachzuweisen“¹⁾ für diese dubiösen Fälle die beste, aber noch lange nicht zureichende Hülfe gefunden.

Molisch hebt mit Recht hervor, dass „die Meinungsverschiedenheit in einer so wichtigen Frage, wie die, ob der normale Harn Zucker enthalte, auf das Deutlichste zeige, dass die bisher angewandten Zuckerreactionen noch nicht jenen Grad von Exactheit aufzuweisen haben, welche man von einer sicheren und scharfen Reaction zu fordern gewöhnt ist.“ Da Molisch mit seiner Reaction diese Meinungsverschiedenheit endgültig löst, mussten wir erwarten, dass dieselbe jenen Anforderungen vollkommen genüge. Das Hauptgebrechen, welches allen bisherigen Zuckerreactionen anhing, war dies, dass sie nicht ausschliesslich Zucker nachwiesen und dass darum ein positives Ergebniss noch nicht berechnigte, Zucker als unzweifelhaft vorhanden anzusehen. Diese „Sicherheit und Schärfe“ hofften wir also in Molisch's Reactionen zu finden. Bedauerlich war es nun schon von vornherein, dass Molisch selbst angiebt, seine Reactionen wiesen in ganz gleicher Weise wie Zucker auch andere Kohlehydrate nach, z. B. Amylum, Dextrin, Glycogen. Es war damit schon die Wirkungssphäre der neuen Reaction etwas eingeengt, denn für manche thierische Flüssigkeiten, wo mit Zucker auch andere Kohlehydrate (Dextrin, Glycogen) vorkommen, wäre die Methode nicht brauchbar. Aber da ich speciell Harnuntersuchungen im Auge hatte, war dieser Mangel, welcher der Reaction anhaftet, nicht von Belang, da im Harn kein anderes Kohlehydrat vorkommt. Wir würden es auch gern hinnehmen, dass die Reaction nicht zum Nachweise bestimmter Zuckerarten dient, da das Bedürfniss, die Anwesenheit von Rohrzucker oder Levulose im Harn nachzuweisen oder dessen Anwesenheit mit Bestimmtheit auszuschliessen, doch nur selten vorkommt.

Die Methoden von Molisch bestehen darin, dass $\frac{1}{2}$ —1 Cctm. der zu prüfenden Flüssigkeit in einer Eprouvette mit 2 Tropfen einer 15—20procentigen alkoholischen α -Naphthollösung oder einer gleich starken Thymollösung versetzt wird. Hierauf giesst man concentrirte Schwefelsäure im Ueberschuss (ebensoviel oder doppelt so viel als Flüssigkeit vorhanden ist) und schüttelt rasch. Bei Gegenwart von Zucker nimmt die α -Naphtholprobe eine tief violette

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872. No. 5.

Färbung an, die Thymolprobe dagegen färbt sich beim Schütteln momentan „tief-zinnober-carmin-rubin-roth“. Die Verdünnung mit Wasser veranlasst bei der Naphtholprobe die Abscheidung eines blau-violetten Niederschlages, bei der Thymolprobe die eines carmin-roth gefärbten Niederschlages. Diese Niederschläge lösen sich in Alkohol und Aether mit gelblicher Farbe, der α -Naphtholniederschlag in Kalilauge mit goldgelber Farbe und mit Ammoniak „zerfließt derselbe zu gelblich-grünen Tröpfchen“. Der Niederschlag bei der Thymolprobe löst sich in Kalilauge, wie mit Alkohol und Aether mit schwach gelblicher Farbe und wird mit Ammoniak gelb.

Ich habe diese beiden Methoden auf ihre Schärfe und Sicherheit geprüft und bin zu folgenden Resultaten gelangt:

1. Um die Schärfe zu prüfen, stellte ich mir wässrige Traubenzuckerlösungen dar von 1proc. Zuckergehalt nach abwärts und prüfte dieselben nach Molisch's Methoden. Zuckerlösungen bis zum Procentgehalt von 0,05 gaben die Reactionen in eclatanter Weise. Die Lösungen wurden je nach dem zugesetzten Reagens tief violett-blau oder dunkel-braun-roth, wie sehr dunkler Portwein; bei Verdünnung bildeten sich Ausscheidungen, die sich in der von Molisch angegebenen Weise lösten. Zuckerlösungen mit geringerem Zuckergehalt, z. B. mit 0,01 %, geben mit Thymol eine dunkelsherry-gelbe Farbe, mit α -Naphthol eine schwach violette Farbe, aber bei Verdünnung bildete sich keine Ausscheidung. Dieselbe Zuckerlösung gab, mit Fehling'scher Lösung erhitzt, die schönste Ausscheidung von rothem Kupferoxydul.

Eine Zuckerlösung von 0,005 % gab mit Thymol nach anhaltendem Schütteln eine leise röthliche Färbung, mit α -Naphthol einen violetten Schimmer, mit Fehling'scher Lösung eine ganz minimale Verfärbung, die kaum als Reduction anzusprechen ist.

Wenn Molisch's Reactionen dahin zu präcisiren sind, dass die leiseste Roth- oder Violettfärbung (ohne Spur einer Ausscheidung) schon für Zucker charakteristisch ist, so vermögen diese Reactionen auch noch solche Zuckerspuren anzuzeigen, welche durch Fehling'sche Flüssigkeit nicht nachgewiesen werden.

Normaler menschlicher Harn giebt die eclatanteste Reaction mit flockiger Ausscheidung und Lösung dieser Ausscheidung ganz in der von Molisch beschriebenen Weise. Bei 100facher Verdünnung des Harns entsteht nur eine leise Roth- oder Violettfärbung ohne Ausscheidung. Auffallend ist nun von vornherein, dass normaler Harn eine so eclatante Reaction giebt, wie wir sie

als unterste Grenze bei einer wässrigen Zuckerlösung von 0,05 % gefunden haben. Es würde dieses besagen, dass der normale Harn mindestens 0,05 % Zucker enthalte. Alle jene Forscher, welche angeben, dass der normale Harn Zucker enthalte, haben aber eine weit kleinere Ziffer gefunden. Aus Brücke's Gährungsversuchen ist im Maximum ein Zuckergehalt von 0,001 % zu berechnen, aus Bence-Jones' Versuchen ein Zuckergehalt von 0,0002 %.

Ich war ferner im Stande, in künstlichen Zuckerharnlösungen mit 0,05—0,02 % Zucker, die ich durch Blutkohle filtrirte, im Filtrate und besonders in den Waschwässern, die Reduction der Fehling'schen Lösung durch Ausscheidung von Kupferoxydul oder Kupferoxydulhydrat unzweifelhaft nachzuweisen, während das Filtrat und die Waschwässer des normalen Harns gegenüber der Fehling'schen Lösung sich negativ verhalten.

Abeles¹⁾ hat, gestützt auf die Erfahrung, dass „man in nativem Harn mittels Seegen's Kohlenprobe nicht im Stande ist, Zucker nachzuweisen, trotzdem diese noch 0,02 % und unter günstigen Bedingungen noch weniger Zucker anzeigt“, angenommen, dass der Zuckergehalt des normalen Harns noch unter dieser Ziffer liege.

Es mussten dadurch schon gerechte Zweifel rege werden, ob die eclatanten Ergebnisse von Molisch's Reactionen bei normalem Harn auf Zucker zu beziehen sind.

2. Es war nun zunächst von Wichtigkeit, die Sicherheit der Reaction zu prüfen, d. h. festzustellen, ob nur Zucker diese Reactionen gebe. Ich prüfte zunächst die Lösungen der zwei wichtigsten im Harn vorkommenden Substanzen: Harnstoff und Harnsäure und erhielt, wie Molisch, ein negatives Resultat. Ich prüfte dann andere thierische Substanzen und Secrete, und zwar, da ich auf dem Lande arbeitete, jene Substanzen, die mir zunächst zu Gebote standen. Meine Prüfungen hatten zum Gegenstande: a) Hühnereiweiss, welches mit Wasser wiederholt abgespült wurde; b) Fleischbouillon; c) gekochten Tischlerleim, in der Eprouvette mit etwas Wasser übergossen; d) Mundspeichel, welchen ich, nachdem der Mund gehörig gereinigt war, gesammelt hatte; e) catarrhalische Sputa; f) Nasenschleim. Die genannten Flüssigkeiten oder in Wasser suspendirten Körper gaben Molisch's Reactionen in eclatantester Weise. Am schönsten war dieselbe beim Hühner-

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1879, No. 3.

eiweiss und bei den Schleimklumpen aus Lunge und Nase. Diese letzteren stiegen beim Zugiessen der Schwefelsäure in der Eprouvette empor, wurden bei leisestem Schütteln gelöst mit jener eclatanten Farbenreaction, welche bei Behandlung von normalem verdünnten Harn oder von einer wässerigen Zuckerlösung von 0,1 % beobachtet wird. Ich musste mir sagen, dass diese Resultate noch immer nicht entscheidend waren. Hühnereiweiss enthält etwas Zucker, was auch Molisch, der ebenfalls mit Hühnereiweiss ein positives Resultat erhielt, ausdrücklich bemerkt. In Bouillon können Spuren von Blut- oder Fleischzucker enthalten sein, dem Speichel konnten noch immer Spuren von Kohlehydraten der Nahrung anhaften, der Tischlerleim war vielleicht verunreinigt und die positiven Resultate mit Sputis und Rotz würden sagen, dass alle thierischen Secrete Zucker enthalten.

Ich schaffte mir also zunächst chemisch-reine Eiweisskörper und zwar: a) Pepton, von Prof. J. Mauthner dargestellt, ferner b) reines Eieralbumin, nach Hamarsten dargestellt, c) Serumalbumin und d) Casein; die beiden letzten Präparate waren vor Jahren von Gorup-Besanez für mich mit aller Sorgfalt dargestellt, als ich meine Versuche über die durch Eiweisskörper hervorgerufenen diastatischen Wirkungen machte. Die Lösungen dieser Körper (das Casein war nur im Wasser suspendirt) gaben Molisch's Reactionen in der von ihm beschriebenen Weise; am eclatantesten waren die Reactionen mit α -Naphthol auf Peptonlösung und auf Lösung von Serumalbumin. Die Reactionen waren ebenso intensiv, wie auf normalen menschlichen Harn. An der Grenze zwischen Schwefelsäure und Flüssigkeit entstand eine wunderschöne violette Schicht, bei einigem Schütteln wurde die ganze Flüssigkeit dunkel-violett mit violetterm Schaum, bei Verdünnung mit Wasser bildete sich nach kurzem Stehen eine dunkel-violette, fast schwarze zartflockige Ausscheidung (ganz so wie beim Harn); die Flüssigkeit, resp. der in ihr suspendirte Niederschlag wird mit Alkohol lichtgelb, ebenso mit Aetzkali und mit Ammoniak im Ueberschusse, durch Aether wird der Niederschlag tief gelb gelöst, während eine Aetherschicht darüber steht. Bei Serumalbumin bedarf es einiger Zeit, bevor aus der verdünnten Flüssigkeit die Flocken sich ausscheiden, aber dieselben lösen sich in ganz gleicher Weise in Alkohol, Kali und Ammoniak. Bei der Caseinprobe die gleiche Färbung nach Zusatz der Schwefelsäure;

das Casein wird beim Schütteln gelöst und die ganze Flüssigkeit wird wunderschön rubin-violett.

Bei den Proben mit diesen von vorzüglichen Chemikern dargestellten Eiweisskörpern ist an eine Verunreinigung durch Zucker oder Kohlehydrate nicht zu denken. Ich habe zum Ueberfluss die Peptonlösung auch mit dem empfindlichsten Reagens, welches wir bisher für Zuckerlösungen benutzen, mit Fehling'scher Lösung, geprüft; die Reaction fiel negativ aus, d. h. es entstand die schönste Biuretreaction ohne Spur von Reduction, die aber sogleich auftrat, als ich der Flüssigkeit noch $\frac{1}{2}$ Ccm. einer 0,05 %igen Zuckerlösung hinzugefügt hatte.

Denkbar wäre es nun, dass die concentrirte Schwefelsäure eine Spaltung der Eiweisskörper veranlasst, dass dabei Zucker auftritt, der durch die Reaction angezeigt wird; aber auch, wenn diese Annahme richtig wäre, dann würde doch das Reagens seinen Werth als ausschliessliches Reagens für Zucker und Kohlehydrate verlieren, da eben auch andere organische Körper, wenn auch auf dem Wege der Zuckerabspaltung, dieselbe Reaction geben.

Es entfallen damit für uns alle Folgerungen, welche Molisch an seine Reactionen knüpft, und das Auffinden einer Zuckerreaction, welche die Frage, ob im normalen Harn Zucker vorkomme, endgiltig entscheidet und welche uns gestattet, bei pathologischen Zuständen minimale Mengen von Zucker mit Bestimmtheit nachzuweisen, bleibt ein *pium desiderium*. Inwieweit Molisch's Reactionen für botanische Zwecke genügen, können wir nicht erörtern, darüber können nur Fachleute entscheiden.

Von grossem Interesse bleibt diese Reaction, durch welche die kleinsten Mengen von Zucker, Kohlehydrate und Eiweisskörper angezeigt werden. Es wäre wichtig, zu ermitteln, welcher chemische Process durch diese Reaction ausgelöst wird; dadurch wären wir erst in den Stand gesetzt, festzustellen, wann durch dieselbe ein positives Resultat zu erwarten ist.

Nachtrag: Mein Wunsch, dass der chemische Process, den diese Reaction hervorbringt, ermittelt werde, ging bald in Erfüllung, es entsteht nämlich durch dieselbe Furfurol, sie ist jetzt als Furfurol-Reaction bekannt und sie geht weit über die ihr von Molisch zugedachte Wirkungssphäre hinaus; sie dient dazu in manchen Eiweisskörpern das Vorhandensein eines in Zucker spaltbaren Kohlehydratcomplexes nachzuweisen, wofür auch schon meine eclatanten positiven Resultate bei Eieralbumin und bei Mucin einen interessanten Beleg geben.

XXII.

Zur Zuckerbestimmung im Blute.

(Centralblatt für Physiologie vom 19. Juli 1890, Heft 8.)

Vor einiger Zeit hat Fr. Schenk mitgetheilt¹⁾, dass, als er zum Zwecke einer Untersuchung über die Resorption des Traubenzuckers sich „zunächst mit der Bestimmung des Zuckers im Blute vertraut zu machen hatte“, die Beobachtung gemacht hat, dass Traubenzucker, der zu defibrinirtem Blut zugesetzt war, nach Coagulation des mit Essigsäure angesäuerten und in kochendes Wasser eingetragenen Blutes im Filtrate nur zum Theil wieder aufzufinden war. Das gefundene Deficit war verschieden gross. In den Versuchen 1, 2 und 5 schwankt es zwischen 45 und 80%, während es im Versuche 11a nur 10,8% beträgt. Wenn das Coagulum mit Salzsäure ausgekocht wird, sinkt das Deficit auf 3,3% oder es wird sogar im Versuche 11b ein kleines Plus an reducirender Substanz gefunden. Wenn Zucker zu Lösungen von Globulin, welches nach verschiedenen Methoden aus dem Blut gewonnen wurde, zugesetzt ward, betrug das Deficit in dem wiedergefundenen Zucker nur 7,4 bis 8 und 9%. Die Möglichkeit, dass der fehlende Zucker bei der Coagulation mit niedergerissen wurde, wird ausgeschlossen, da ein nochmaliges Auskochen der ausgewaschenen Coagula ein Filtrat lieferte, welches keine Reduction gab und Schenk hält es daher für sehr wahrscheinlich, dass der Traubenzucker mit dem Eiweiss des Blutes eine chemische Verbindung eingegangen ist, etwa von der Art der Glycoside.

E. Salkowski hat an sein Referat²⁾ über die Arbeit Schenk's die Bemerkung geknüpft, dass es doch sehr auffällig sei, dass die

1) Fr. Schenk, Ueber das Verhalten des Traubenzuckers zu den Eiweisskörpern des Blutes. Plüger's Archiv für Physiol. Bd. 46.

2) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1890. No. 17.

ersten Versuche des Verf.'s ein soviel grösseres Deficit ergaben, wie die späteren und die Frage aufgeworfen: „Sollte es sich nicht um Oberflächenattraction handeln?“ Das Auswaschen der Coagula bis Proben des Filtrates das Knapp'sche Reagens nicht mehr reduciren, ist ihm keineswegs genügend als Beweis dafür, dass diese Coagula keinen Zucker enthalten und die Einwirkung der Salzsäure, aus welcher Schenk schliesst, dass durch dieselbe die Zuckereiweissverbindung gelöst wird, könnte, wie ich mir denke, auch so gedeutet werden, dass durch dieselbe die Coagula, ähnlich wie Naegeli es bei Extraction der Hefezellen beobachtet hat, die Zellmembranen gelockert und dem Auswaschen zugänglicher werden.

F. Röhmann¹⁾ hatte in zahlreichen Zuckerbestimmungen, welche in den letzten Jahren im physiologischen Institut zu Breslau in Blut und Lymphe gemacht worden waren, die Ueberzeugung gewonnen, dass der Zuckerbestimmung in Blut und Lymphe keineswegs derartige Fehler anhaften, wie es nach den Angaben von Schenk scheinen könnte. Immerhin schien es ihm geboten, durch Controlversuche die Fehler der in jenen Versuchen benützten Methode festzustellen. Die Methode war darin von der von Schenk verschieden, dass dem Blute ein Drittel seines Volumens gesättigte Glaubersalzlösung beigemischt wurde, ferner auch dadurch, dass das Coagulum, das sich beim Kochen der mit Wasser verdünnten angesäuerten Blutglaubersalzlösung bildet, mit siedendem Wasser wiederholt ausgewaschen wurde, dass ferner das ausgewaschene Coagulum vom Filter heruntergenommen, mit heissem durch Essigsäure angesäuerten Wasser auf dem Wasserbade digerirt, durch dasselbe Filter filtrirt und wieder ausgewaschen wurde. Röhmann theilt vier Versuchsreihen mit, es wurden zu je 50 Cubikcentimeter der Blutglaubersalzmischung 0,250—0,500 Grm. Traubenzucker zugesetzt. In 16 Versuchen wird einmal ein Deficit von 3,6%, einmal von 4,8%, zweimal von 8%, in sieben Versuchen zwischen 12 bis 18% und in fünf Versuchen von 20 bis 24% gefunden. Bei Zuckerzuthat zu altem Blute, d. h. zu der Blutglaubersalzmischung, die länger gestanden, etwa drei bis neun Tage, glaubt Röhmann einen grösseren Zuckerverlust constatiren zu können, doch ist dies nach den mitgetheilten Versuchen nicht immer der Fall. In der dritten Versuchsreihe beträgt das Deficit

1) F. Röhmann, Ueber die Bestimmung des Zuckers im Blute. Centralbl. f. Physiol. Bd. IV. No. 1.

bei frischem Blut 16 bis 17 und in dem 72 Stunden gestandenen einmal 8, einmal 20%. Ebenso ist in der zweiten Versuchsreihe das Deficit bei frischem Blut 14,7 bis 16,5% und in der sieben Tage gestandenen 18,1 bis 18,3%: die Differenz also keine beträchtliche.

Röhm ann bezieht den Zuckerverlust darauf, „dass ein erheblicher Bruchtheil des verloren gehenden Zuckers von dem Bluteoagulum mechanisch mit niedergerissen und eingehüllt wird“.

Die Ergebnisse der von Röhm ann ausgeführten Versuche liegen weit ab von jenen, welche Schenk gefunden hat. Statt eines Deficits von 80 und 45% findet sich als Maximum ein solches von 24% und wiederholt beträgt dasselbe nur 3 bis 8%. Der geringere Verlust ist unzweifelhaft dadurch veranlasst, dass Röhm ann das Coagulum durch nochmaliges Abspritzen besser ausgewaschen hat und damit erhält wohl die Erklärung Röhm ann's die beste Stütze, dass der fehlende Zucker im Coagulum eingeschlossen ist. Aber wenn auch die Forschungsergebnisse quantitativ weit auseinander liegen und wenn auch der Erklärungsgrund für das Deficit himmelweit verschieden ist, so wäre doch die praktische Bedeutung annähernd dieselbe, wenn es sich herausstellte, dass es nicht möglich sei, mit den jetzigen Methoden verlässliche quantitative Bestimmungen des im Blute oder in Eiweiss enthaltenen Flüssigkeiten vorhandenen Zuckers auszuführen. Es wäre dadurch die Vergleichung des Zuckergehaltes zweier Blutproben ausgeschlossen.

Ich habe im Laufe der letzten 10 bis 15 Jahre zahllose Zuckerbestimmungen in den verschiedensten Körpergeweben und Flüssigkeiten ausgeführt, insbesondere in der Leber, im Muskel und im Blute. Bei Feststellung des Zuckergehaltes in der Leber und im Muskel handelte es sich zuerst darum, festzustellen, wie viel Zucker in der frischen Leber und in den frischen Muskeln vorhanden war. Dann sollte constatirt werden, ob speciell in der Leber das allmähliche Anwachsen des Zuckers auf Kosten der vorhandenen Kohlehydrate, respective des Leberglycogens entstehe. Es musste für diese Versuche jedes Atom des vorhandenen Zuckers gewonnen, Leber und Muskel mussten vollständig erschöpft werden. Die penible Methode, die zu diesem Zwecke angewendet wurde, hatte auch den vollständigsten Erfolg.

Bei der Zuckerbestimmung im Blute handelte es sich meist um vergleichende quantitative Bestimmungen in einzelnen Gefäßprovinzen oder unter dem Einfluss verschiedener Bedingungen.

Ich will in Kürze hier einige dieser Bestimmungen recapituliren. Ich habe in vier Versuchsreihen unter verschiedenen Ernährungsbedingungen an je 8 bis 10 Hunden den Zuckergehalt der Carotis und des Pfortaderblutes bestimmt und folgende Zahlen erhalten:

	Carotis	Porta
Hungerversuch . .	0,157	0,147
Fleischfütterung . .	0,155	0,141
Fett	0,128	0,114
Stärke	0,150	0,144

Die geringen Differenzen liegen meist innerhalb der Fehlergrenzen und sie beweisen, dass kein grosser Zuckerverlust stattgefunden haben kann. Dieselben geringen Schwankungen fand ich zwischen Herzblut und Carotisblut, zwischen Carotisblut und dem Blute der Vena jugularis. Und nur bei Vergleichung des Pfortader- und des Lebervenenblutes fand ich in 64 Versuchen ausnahmslos den Zuckergehalt des Lebervenenblutes beträchtlich reicher als den des Pfortaderblutes. Wäre die Methode der Zuckerbestimmung im Blute so ganz unverlässlich, müsste doch ab und zu auch das Pfortaderblut zuckerreicher gefunden worden sein, es wäre doch wunderbar, wenn das Deficit stets auf Seite des Pfortaderblutes und nie auf Seite des Lebervenenblutes läge und wenn bei Vergleichung des arteriellen und venösen Blutes nie ein Deficit oder stets ein annähernd gleiches stattfände.

Ich habe ferner eine Reihe von Versuchen über die Veränderungen des Blutzuckergehaltes bei längerem Stehen in verschiedener Temperatur angestellt; ich lasse nachstehend die Ergebnisse folgen.

Versuch I.

Frisches Blut enthält	0,158 % Zucker
nach 24 Stunden im kühlen Zimmer	0,106 „ „
nach 4 Tagen auf dem Eis	0,110 „ „

Versuch II.

Frisches Blut enthält	0,120 % Zucker
nach 24 Stunden bei 15°	0,083 „ „
nach 48 „ „ „	0,060 „ „
nach 96 „ „ „	0,030 „ „
dasselbe Blut vor dem Fenster gestanden bei 7. bis 8° nach 96 Stunden	0,111 „ „

Versuch III.

Blut frisch enthält	0,117 % Zucker
nach 48 Stunden bei 15°	0,056 " "
nach 48 " " 6°	0,114 " "

Wenn ein beträchtliches Deficit vorhanden wäre, könnte doch kaum in so markanter und constanter Weise der Einfluss des Stehens bei höherer Temperatur zur Erscheinung kommen. Ebenso unverständlich wäre es, dass sich andere Bedingungen in so constanter Weise in Bezug auf den Zuckergehalt des Blutes aussprechen, z. B. die Ausschaltung der Leber, es müsste doch einmal bei nicht ausgeschalteter Leber ein geringerer Zuckergehalt nachzuweisen sein, wenn ein grösseres Deficit stattgehabt hätte etc.

Alle diese Versuche beweisen mit Bestimmtheit, dass bei denselben kein nennenswerther, das Versuchsergebniss beeinflussender Zuckerverlust stattgefunden haben kann.

Aber in keinem dieser Versuche ist die absolute Menge des vorhandenen Zuckers bekannt, und die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, dass ein gewisser, vielleicht bei allen nach gleicher Methode ausgeführten Versuchen, ein gleicher Bruchtheil Zucker in den Coagulis zurückgeblieben ist. Aber ich habe auch eine Reihe von Versuchen¹⁾ über die Einwirkung der Aspiration auf den Zuckergehalt des Blutes angestellt, bei welchen gewogene Mengen Zucker dem Blute zugesetzt wurden, und ich konnte in 9 Versuchen von 16 den gesammten zugesetzten Zucker wieder finden. Die 7 Versuche, bei denen der Zucker nicht gefunden wurde, beweisen nicht, dass der Zucker zurückgehalten wurde, sondern dass zuweilen auch ein Bruchtheil des zugesetzten Zuckers ohne Aspiration bei 20stündigem Stehen in höherer Temperatur verschwindet, wie dies mit dem Blutzucker der Fall ist.

Der Widerspruch in den Ergebnissen der letztgenannten Versuche zu denen von Röhmman und Schenk, bei welchen ein geringerer oder grösserer Bruchtheil des zugesetzten Zuckers nicht gefunden werden konnte, schien mir nur durch die angewendete Methode erklärlich. Nicht blos die Methode der Enteiweissung war in meinen Versuchen eine verschiedene, sondern auch die Methode der Behandlung der Coagula. Ich habe durch essigsäures Eisen nach Hofmeister und Schmidt-Mülheim enteieisst, ich habe

1) Seegen, Zuckerbildung im Thierkörper. S. 193. II. Aufl. 1900.

Deficit vorhanden war, beweist, dass es nicht gelungen war, die Coagula genügend auszuwaschen, so dass von der grossen Zuckermenge noch ein kleiner Bruchtheil zurückgeblieben war. Bei Zusatz von 0,660 Grm. Zucker war nach einer Methode ein mässiges Deficit nachzuweisen, während bei Zusatz von Zuckermengen, die von jenen des Blutzuckers nicht weit entfernt waren, der ganze zugesetzte Zucker wieder gewonnen wurde. Es stellt sich bei den letztgenannten Versuchen sogar die Eigenthümlichkeit heraus, dass meist ein kleines Zuckerplus nachzuweisen ist, was unzweifelhaft darauf deutet, dass die Menge des Blutzuckers etwas grösser war als die Analyse ergeben hatte¹⁾. Zu berücksichtigen ist überhaupt, dass die meisten der gefundenen Differenzen noch innerhalb oder nahezu an den Fehlergrenzen stehen, die bei diesen Bestimmungen doppelter Natur sind, einmal nicht ganz zureichende Erschöpfung der Coagula, wodurch leicht Fehler nach der Minusseite erfolgen, andererseits Titrationsfehler, welche Fehler nach beiden Seiten zur Folge haben. Ich habe bei jeder Blutzuckerbestimmung mindestens 2 bis 3 Analysen ausgeführt, und wenn diese nicht ganz übereinstimmten, die Mittelzahl verwendet. Ich bestimme stets den Zucker mittelst Fehling'scher Lösung, mit der ich seit mehreren Jahrzehnten Tausende von Zuckerbestimmungen ausgeführt habe und die für mich wenigstens unendlich viel verlässlichere Resultate giebt als die Knapp'sche Methode. Aber weil ich die Fehlergrenzen kenne, habe ich es mir zum Grundsatz gemacht, bei vergleichenden Zuckerbestimmungen Differenzen von 3 bis 4 % nicht zu berücksichtigen, und wo ich mir gestattete, aus der Zuckerdifferenz verschiedener Blutarten Schlüsse abzuleiten, musste diese Differenz in einer grossen Reihe von Versuchen constant sein, und sehr weit jenseits jeder Fehlergrenze liegen.

Das Ergebniss meiner directen Versuche ist also dahin zusammenzufassen, dass es bei genügendem Auswaschen der Coagula, von der Methode der Enteiweissung unbeeinflusst, gelingt, allen dem Blute zugesetzten Zucker ganz oder nahezu ganz wieder zu finden. Die Schlüsse, die sich daran knüpften, dass von dem zugesetzten Zucker ein grosser Bruchtheil verloren geht, sind hinfällig, da in Wahrheit ein solcher Verlust bei genügendem Erschöpfen der Coagula nicht stattfindet.

1) Ich werde auf diesen Punkt in einer nächsten Publication zurückkommen.

XXIII.

Die Enteiweissung des Blutes zum Behufe der Zuckerbestimmung.

(Centralblatt für Physiologie vom 19. November 1892, Heft 17.)

In jüngster Zeit wird dieser Frage viel Aufmerksamkeit zugewendet und von vielen Seiten werden neue Methoden für die Enteiweissung mitgetheilt. Die erste Anregung zu dieser Bewegung ging von Fr. Schenck¹⁾ aus, der nach der von ihm angewendeten Methode (Coagulation des mit Essigsäure angesäuerten und in kochendes Wasser eingetragenen Blutes) nur einen Bruchtheil des dem Blute zugesetzten Zuckers wiederfinden konnte. Röhmann²⁾ hatte die Methode von Schenck dahin modificirt, dass er dem Blute zuerst ein Drittel seines Volumens gesättigter Glaubersalzlösung beimischte. Das von ihm gefundene Deficit an Zucker war wesentlich kleiner als jenes, welches Schenck gefunden hat. Ich habe damals die Methoden von Röhmann und Schenck mit der von mir angewendeten (nach Hofmeister³⁾ und Schmidt-Mühlheim⁴⁾ verglichen⁵⁾, und es ist mir fast ausnahmslos gelungen, nicht nur den gesammten zugesetzten Zucker, sondern auch den im Blute vorhandenen wiederzufinden.

Seitdem sind verschiedene neue Methoden veröffentlicht worden; die bemerkenswerthesten sind jene von Abeles⁶⁾, von Schenck⁷⁾ und von Weyert⁸⁾.

1) Schenck, Pflüger's Archiv, XLVI. Bd.

2) Röhmann, Centralblatt für Physiologie, IV. Bd.

3) Hofmeister, Zeitschrift für physiol. Chemie, IV. Bd.

4) Schmidt-Mühlheim, Du Bois' Archiv, 1879.

5) Seegen, Centralblatt für Physiologie, IV. Bd.

6) Abeles, Zeitschrift für physiol. Chemie, XV. Bd.

7) Schenck, Pflüger's Archiv, XLVII. Bd.

8) Weyert, Du Bois' Archiv, 1891.

Ich habe, unterstützt von dem mir assistirenden Dr. J. Sternberg, alle diese Methoden geprüft, auch die Bernard'sche Methode wurde noch in die Reihe der Versuche gezogen; ich habe endlich nach allen diesen Methoden und der von mir seit Jahren zu unzähligen Zuckerbestimmungen im Blute benutzten Schmidt-Mülheim'schen vergleichende Blutzuckerbestimmungen ausgeführt und will nun hier in Kürze unsere Erfahrungen mittheilen.

I. Methode Abeles. Eine gemessene Blutmenge wird in ein gleiches Volumen von absolutem Alkohol oder in ein entsprechend grösseres Volumen eines Alkohols von 90 bis 95°, in welchem 5 % vom Gewichte des Blutes an Zinkacetat gelöst sind, eingetragen. Die nach einigen Minuten unter Umrühren entstandene dunkle Mischung wird durch ein mit Alkohol angefeuchtetes Faltenfilter filtrirt, das Filter mit dem Coagulum auf ein Stück ebenso angefeuchtete Leinwand gebracht und scharf abgepresst, der Pressrückstand mit Alkohol verrieben, abermals filtrirt, der Rückstand abermals abgepresst und die ab rinnende Flüssigkeit mit den früheren Filtraten vereinigt. Die gesammten, meist etwas trüben Flüssigkeiten, welche überschüssiges Zink enthalten, werden durch kohlen-saures Natron ausgefällt, bis deutliche alkalische Reaction eintritt, abermals filtrirt und das Filtrat, welches nach Abeles bei 50 Cctm. Blut gewöhnlich 250, höchstens 300 Cctm. beträgt, mit Essigsäure schwach angesäuert und auf 20—30 Cctm. eingedampft. Dieser eingeeengten Flüssigkeit werden noch 3—4 Tropfen einer concentrirten Chlorzinklösung und kohlen-saures Natron bis zur alkalischen Reaction zugefügt, dann wird aufs ursprüngliche Volumen aufgefüllt und durch ein trockenes Filter filtrirt; das etwas schwach gelbliche Filtrat kann sofort zum Titiren verwendet werden. Es giebt mit Salzsäure und Jodquecksilberkalium keine Trübung, enthält nur eine Spur von kohlen-saurem Zink, die für's Titiren gleichgiltig ist.

Abeles hebt hervor, dass der durch den letzten Zusatz von kohlen-saurem Natron entstehende Zinkniederschlag keinen Zucker enthalte, dass seine anscheinend so complicirte Methode einfacher und schneller durchführbar sei als die bisher gebräuchlichen, und dass die Titirungen ausnahmslos gut von Statten gehen.

Abeles war so freundlich, die Methode in unserem Laboratorium selbst zu zeigen, und wir waren also in der Lage, dieselbe genau nach seinen Anordnungen auszuführen.

Wir verwendeten zu jeder Untersuchung 50 Cctm. Blut, bei einigen wurde Zucker zugesetzt, bei anderen nur der Blutzucker

bestimmt. Die Filtration durch die Faltenfilter ging meist sehr langsam von Statten, dauerte oft mehrere Stunden. Es musste häufig sehr viel kohlen-saures Natron (1 : 5 Wasser) bis zur Alkal-eszenz zugesetzt werden. Das Filtrat betrug im Minimum 410 Cctm. und im Maximum 630 Cctm. Der auf dem Filter gesammelte, weissgraue, in Krusten zusammenhängende, vom Glase oft sehr schwer abzuspritzende Niederschlag wurde noch wiederholt mit Alkohol ausgewaschen, wodurch, wie natürlich, das Filtrat sich noch beträchtlich steigerte. Trotz dieses wiederholten Auswaschens enthielt der Niederschlag noch immer etwas Zucker eingeschlossen, und, wenn wir denselben schliesslich mit Wasser abspritzten, reducirte dieses stets Fehling'sche Lösung in eclatanter Weise. Die mit Essigsäure angesäuerte, auf eine kleine Menge eingeeengte, dann mit Chlorzink und kohlen-saurem Natron versetzte Flüssigkeit ist sehr trübe, geht zuweilen auch milchig trübe durchs Filter. Die Arbeitsdauer bis zum Eindampfen der Flüssigkeiten war bei jedem Versuche mindestens vier bis fünf Stunden.

II. Methode Schenck. Die Enteiweissung geschieht dadurch, dass zu dem abgemessenen Blutquantum so viel Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid zugefügt wird, bis weiterer Zusatz das Filtrat nicht mehr trübt. Aus dem Filtrat wird das Quecksilber durch Durchleiten von Schwefelwasserstoffgas ausgefällt, filtrirt und mit der Wasserstrahlpumpe Luft zur Entfernung des überschüssigen Schwefelwasserstoffes durchgeleitet. Die Flüssigkeit wird neutralisirt, eingeeengt, filtrirt und in dem Filtrat der Zucker bestimmt.

Es ist uns nach dieser Methode nur selten gelungen, ein gutes Resultat zu erlangen. Man stösst bei der anscheinend leicht aus-zuführenden Methode auf Schwierigkeiten mancherlei Art. Wir setzten nach Vorschrift Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid zu. Es entstand ein chocoladebrauner, dichter Brei; dieser wurde, mit Wasser verdünnt, aufs Filter gebracht. Die Filtration ging immer sehr langsam vor sich. Das Coagulum war schmierig, lackartig und liess das Waschwasser nur sehr langsam durch. Einmal dauerte es über 48 Stunden, bis das Coagulum zweimal aus-gewaschen war. Die auf dem Filter befindliche Masse wurde in einen Leinwandbeutel geschoben und abgepresst. Aber in den meisten Fällen ging der ganze Brei mit der noch zurückgehaltenen Flüssigkeit durch den Beutel ins Pressgefäss. Nur ganz aus-nahmsweise war das Coagulum dichter; die Filtration ging dann leichter von Statten, es konnte gut ausgewaschen und gut ab-

gepresst werden. Und wenn die Ausfällung durch Schwefelwasserstoff eine vollständige war, was auch nicht immer gelang, trotzdem stundenlang Schwefelwasserstoff durchgeleitet wurde, erhielt man nach Entfernung des überschüssigen Gases eine vollständig eiweissfreie klare Flüssigkeit, mit welcher, auf ein kleines Volumen gebracht, die Titrirung sehr schön auszuführen war.

III. Methode Weyert. Das Blut wird mit der 15- bis 20fachen Menge 96° Alkohols verrührt, durch drei Tage unter öfterem Umrühren auf Eis stehen gelassen, durch ein Faltenfilter filtrirt, das sehr feine Coagulum in der Reibschale etwas erwärmt verrieben, abermals filtrirt, die Filtrate vereinigt, zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und filtrirt. Im Filtrate wird der Zucker bestimmt.

Wir verfahren nach Vorschrift. Der Trockenrückstand bildete dunkle braune Krusten, die leicht in Wasser löslich waren. Die Lösung war immer trübe, milchkaffeeartig, wurde durch öfteres Filtriren durchaus nicht klar, und beim Verdünnen mit Wasser besteht die Trübung fort.

Die Titration mit Fehling'scher Lösung blieb in allen Versuchen unausführbar, weil die Grenze nicht zu bestimmen ist. In einem Falle wurde die blaue Farbe der Kupferlösung gelb, ins Grünliche spielend, nur im auffallenden Lichte konnte an der Wand der Eprouvette zart ausgeschiedenes Kupferoxydul wahrgenommen werden. In einem zweiten Versuche trat beim Zusatz der Flüssigkeit zur Titirlösung zwar Entfärbung ein, aber die Flüssigkeit blieb trübe, Grenze der Reduction unbestimmbar.

Weyert hat nicht maassanalytisch, sondern durch Wägung nach Allihn den Zucker bestimmt.

IV. Methode Bernard. Zu einer gewogenen, in einem Porzellanschälchen befindlichen Blutmenge wird die gleiche Gewichtsmenge Glaubersalz gegeben und das Schälchen erhitzt, wobei sich eine schwarze krümelige Masse bildet. Diese wird auf ein Filter gebracht; das Filtrat ist klar; das Coagulum wird ausgewaschen und abgepresst, die gesammten Flüssigkeiten auf eine bestimmte Menge eingeeengt und der Zucker maassanalytisch bestimmt.

Ich habe nach dieser Methode zahlreiche Versuche gemacht, sowohl mit genuinem Blut, als mit Blut welchem Zucker zugesetzt war. Ich habe stets etwas Wasser ins Schälchen zugefügt, weil sonst

beim Erhitzen und beim Lösen der Krystalle die Flüssigkeit leicht spritzt.

Die Titrirung gelang wunderschön, wenn das Eindampfen nicht zu weit vorgeschritten war, wenn z. B. noch etwa zweimal so viel Flüssigkeit vorhanden war, als der ursprünglichen Blutmenge entsprach; wenn dann der gemessene Rückstand nur leicht erwärmt wurde, blieb er in der Bürette noch vollständig gelöst. Anders verhält es sich dagegen, wenn die Filtrate auf die ursprüngliche Blutmenge oder darunter eingeengt waren; dann schied sich schon in der Wärme viel Glaubersalz aus und in der Bürette bildete sich bald ein Krystallbrei.

Bernard's Methode gab ganz vorzügliche Resultate, wenn es sich um Bestimmung grösserer Zuckermengen handelte, da man dann die Filtrate nicht so sehr einzuengen brauchte.

V. Methode Schmidt-Mülheim-Hofmeister. Bei dieser werden die Albuminate, mit Ausnahme der Peptone, durch essigsäures Eisen gefällt. Der verdünnten Blutflüssigkeit wird Eisenchlorid und essigsäures Natron zugesetzt, und kohlensaures Natron bis zur schwach sauren Reaction zugefügt, aufgeköcht, durch einen Spitzbeutel filtrirt, das Coagulum abgepresst, nochmals verrieben, abermals filtrirt und abgepresst; die gesammten Filtrate werden noch einmal erwärmt, einige Tropfen Eisenchlorid zugesetzt, dann durch ein Papierfilter filtrirt und eingeengt. Dieser Vorgang ist einzuhalten, wenn es sich darum handelt, wie bei Peptonbestimmungen, auch die letzten Spuren Eiweiss aus dem Filtrate zu entfernen. Der filtrirte Eindampfrückstand bleibt dann bei Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium auch bei längerem Stehen vollständig klar.

Wenn es sich um Zuckerbestimmungen handelt, ist es nach meinen Erfahrungen durchaus nicht unerlässlich, das Eiweiss bis auf die letzten Spuren zu entfernen, da diese die Titration gar nicht beeinflussen. Ich benutzte daher ein etwas abgekürztes Verfahren. Es wird das Blut, gewöhnlich 50 Cctm., in einer Porzellanschale mit der acht- bis zehnfachen Menge destillirten Wassers verdünnt, erwärmt und, sowie die ersten Dampfwölken sich zeigen, 4—5 Cctm. concentrirte Eisenchloridlösung (90 Grm. auf 500 Cctm. Wasser) und 15 Cctm. Natriumacetatlösung (130 Grm. auf 500 Cctm. Wasser) und so viel kohlensaures Natron unter Umrühren hinzugefügt, bis ein sehr empfindliches blaues Lackmuspapier eine eben nur minimal saure Reaction anzeigt; es schadet

auch nicht, wenn die Säure vollständig abgestumpft, wenn die Mischung selbst schwach alkalisch ist. Dann wird das Gemenge aufgekocht und durch einen Spitzbeutel filtrirt und nachgewaschen. Der Spitzbeutel wird zuerst mit der Hand und dann in der Presse scharf abgepresst, das Coagulum herausgenommen, in der Reibschale fein verrieben, mit Wasser diluirt, durch den Spitzbeutel filtrirt und wieder abgepresst, die gesammten Filtrate auf eine geringe Menge eingedampft, der Rückstand gemessen und filtrirt. Das Filtrat ist ganz klar mit einem deutlichen Stich ins Gelbliche, bleibt, mit gelben Blutlaugensalz und Essigsäure versetzt, oft ganz klar, zuweilen tritt eine schwache Trübung auf. Durch Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid wird das Filtrat immer getrübt. Die Titrirung geht ganz vortrefflich vor sich.

Wenn die Abscheidung der Albuminate gut von Statten gegangen ist, bildet sich beim Aufkochen ein schönes, derbes, grosskrümmeliges Coagulum und die darüber stehende Flüssigkeit ist nahezu wasserhell. Zuweilen kommt es vor, dass, wenn auch in ganz gleicher Weise vorgegangen ist, sich beim Kochen kein dichtes Coagulum abscheidet, und dass die Flüssigkeit schmutzig-gelb oder braunroth ist. Aber auch dann gelingt es noch oft, durch einen neuen Zusatz von kohlsaurem Natron und durch abermaliges Aufkochen eine Klärung und Ausscheidung eines dichten Coagulums zu erzeugen.

Der ganze Vorgang bis zum Momente, wo die Filtrate zum Eindampfen aufgesetzt werden, dauert kaum eine halbe Stunde, und die ganze Flüssigkeitsmenge mit Waschwässern und abgepresster Flüssigkeit beträgt, nach wiederholten von uns vorgenommenen Messungen, 1000 bis 1200 Cctm.

Ich theile hier einige der nach allen diesen Methoden vorgenommenen vergleichenden Bestimmungen mit. Bei einigen derselben wurde nur der Blutzucker bestimmt, bei anderen Versuchen, die sich durch die höheren Ziffern kennzeichnen, wurde dem nach den verschiedenen Methoden behandelten Blute stets die gleiche Zuckermenge zugesetzt.

A.

Versuchsnummer . .	I	II	III	IV	V	VI	VII
Schmidt-Mülheim .	0,102	0,100	0,109	0,275	0,279	0,350	0,156
Abeles	0,099	0,076	0,108	0,285	0,312	0,345	0,078

B.

Versuchsnummer	I	II	III	IV	V
Schmidt-Mülheim	0,109	0,279	0,103	0,082	0,143
Bernard	0,130	0,312	0,133	0,108	0,143

C.

Versuchsnummer	I	II	III	IV
Schmidt-Mülheim	0,109	0,279	0,698	0,156
Schenck	0,108	0,318	0,680	0,102

Eine nicht unbeträchtliche Zahl von vergleichenden Versuchen wurde nach den Methoden Abeles und Schmidt-Mülheim ausgeführt. Bei vier Versuchen von sieben wurden nahezu dieselben Ziffern erzielt. In einem (II) erhielten wir nach Schmidt-Mülheim eine grössere Zuckermenge in V nach Abeles. Nur in VII ergab Abeles' Verfahren eine weit geringere Ziffer, aber bei diesem Versuche war durch die milchige Trübung des Filtrates die Endreaction nicht genau festzustellen.

Die Methoden Schenck und Schmidt-Mülheim konnten wir nur viermal vergleichen, weil die meisten Versuche nach ersterer misslangen. In den gelungenen erhielten wir zweimal (I, III) nahezu die gleichen Resultate, einmal war nach Schenck mehr Zucker, in IV nach der anderen Methode.

In den nach Bernard ausgeführten und mitgetheilten Versuchen erhielten wir fast stets eine grössere Ziffer für den Zucker-gehalt als in den Controlversuchen; aber das könnte darauf zurück-zuführen sein, dass in dem gemessenen Filtrate sich rasch Glauber-salz ausschied, welches keinen oder nur geringe Mengen Zucker einschliesst, und diese 5—10 Cctm. betragende Ausscheidung war beim Abmessen als Zuckerlösung in die Rechnung einbezogen worden.

Wenn wir schliesslich fragen, welche die Anforderungen sind, die wir an eine gute Enteiweissungsmethode zum Behufe der Zuckerbestimmung zu stellen haben, müssen wir diese dahin zusammenfassen:

1. Das Eiweiss soll bis auf Spuren entfernt werden.
2. Die zu diesem Zwecke nöthigen Operationen sollen mög-lichst einfach sein.
3. Die Zahl der Niederschläge soll möglichst gering sein, damit die durch jeden Niederschlag veranlassten unausbleiblichen Zuckerverluste auf ein Minimum beschränkt werden.

4. Endlich soll die Enteiweissung in möglichst kurzer Zeit und mit geringen Kosten ausgeführt werden. Diese anscheinend nebensächliche Bedingung wird von Bedeutung, wenn es sich um eine Arbeit handelt, bei der sehr zahlreiche Blutanalysen nöthig sind, und wenn mehrere Bestimmungen in kürzester Aufeinanderfolge gemacht werden müssen.

Die Methode von Schmidt-Mülheim erfüllt die meisten dieser Bedingungen in vorzüglicher Weise. Es ist möglich, bei etwas längerer Procedur die Eiweisskörper vollständig auszufällen. Die bei kürzerer Procedur zurückbleibenden Eiweiss Spuren behindern durchaus nicht die genaue Zuckerbestimmung. Der Process der Enteiweissung ist ein ganz einfacher; es ist nur ein Coagulum auszuwaschen. Die Zeit, die die ganze Operation in Anspruch nimmt, ist eine geringe, $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde, und die Kosten sind minimal. Der Nachtheil der Methode von Schmidt-Mülheim liegt darin, dass nicht immer ein schönes, leicht abpressbares Coagulum mit darüberstehender klarer Flüssigkeit abgeschieden wird. Ich kann mir nur denken, dass gerade dieser Umstand es veranlasst hat, dass nach neuen Methoden gesucht wird. Ich selbst habe anfänglich auch häufig das oben erwähnte Missgeschick erfahren, aber es wurde, je grösser die Uebung, immer seltener.

Die Methode Bernard's würde in noch höherem Grade allen Anforderungen entsprechen, wenn nicht die leidige Ausscheidung des Glaubersalzes wäre, welche die Ergebnisse der Titration oft beirrt, sie bei kleinen Zuckermengen nahezu unmöglich macht.

Weyert's Methode ist für maassanalytische Zwecke gar nicht zu gebrauchen, da sie stets eine trübe, trotz Filtrirens nicht zu klärende Lösung des Eindampfrückstandes ergibt.

Die Methode Schenck entspricht einigen der gestellten Forderungen in eminenter Weise, besonders ist die Enteiweissung eine vollständige. Doch ist die ganze Procedur eine sehr complicirte, und ist das Filtriren und Auswaschen des ersten Coagulums sehr zeitraubend. Sehr häufig ist dasselbe und insbesondere das Abpressen nur sehr unvollständig zu erreichen, weil das überreiche Coagulum weich, schmierig und lackartig ist. Vielleicht giebt es bei diesem Verfahren kleine Kunstgriffe, um diese Nachtheile zu verhüten. Leider hat Schenck die Details seiner Methode nicht angegeben.

Nach vielen Richtungen ausgezeichnet ist die Methode von Abeles. Sie giebt stets oder nahezu immer ein Endfiltrat, welches

eiwissfrei ist und eine vorzügliche Titrirung gestattet. Dass dies nicht immer der Fall sei, beweist Versuch VII. Einzuwenden gegen diese Methode ist nur, dass jeder Versuch bis zur Abdampfung mehrere Stunden in Anspruch nimmt, dass es daher schwer sein dürfte, mit derselben gleichzeitig oder rasch hintereinander, wenn es nöthig ist, in mehreren Blutsorten Zuckerbestimmungen zu machen; und ferner muss berücksichtigt werden, dass die grosse Menge absoluten oder hochgradigen Alkohols, die für jede Enteiweissung in Anspruch genommen wird, auf die Dauer für zahlreiche Zuckerbestimmungen nicht unbeträchtliche Kosten verursacht¹⁾.

Unter den hier angeführten Methoden der Blutenteiweissung zum Zwecke der Blutzuckerbestimmung muss ich, wenn es sich darum handelt, in mehreren einem Thiere entnommenen Blutproben den Zucker vergleichend zu bestimmen, der Methode Hofmeister-Schmidt-Mülheim in meiner Modification unbedingt den Vorzug geben.

Ich habe aber mit Rücksicht auf manche Uebelstände dieser Methode ein anderes noch weit einfacheres Verfahren der Enteiweissung versucht, welches sich vortrefflich bewährt und welches ich demnächst mittheilen werde.

1) Dr. Pickardt hat in einer Arbeit „Ueber den Nachweis von Traubenzucker im Blute“ (Zeitschr. f. physiol. Chem. XVII, 2. u. 3. Heft) das Abeles'sche Verfahren für die Enteiweissung angewendet und empfiehlt dasselbe nachdrücklichst. Dagegen habe ich nichts einzuwenden und kann mich unter den angegebenen Restrictionen dieser Empfehlung nur anschliessen. Aber wenn Pickardt meint, es sei ihm gelungen, als „exact“ nachzuweisen, dass der im Blute enthaltene Zucker Dextrose sei, möchte ich ihm nur bemerken, dass dieser Nachweis bereits vor vielen Jahren im Laboratorium von E. Ludwig geliefert und von mir mitgetheilt wurde (Pflüger's Arch. XXXIV). In einem Theile der aus 6 Liter Ochsenblut erhaltenen Lösung wurde der Zucker durch Vergährung bestimmt, im anderen Theile durch Reduction und Polarisation, und die drei erhaltenen Ziffern stimmten für Traubenzucker überein. Wenn Pickardt auch noch durch die damals unbekannte Darstellung von Phenylglukosazon nachgewiesen hat, dass der Blutzucker Traubenzucker ist, ist dies sehr verdienstlich, aber doch nur eine Bestätigung der bereits als unzweifelhaft erkannten Thatsache.

XXIV.

Ueber eine neue Methode der Blutenteiweissung zum Behufe der Zuckerbestimmung.

(Centralblatt für Physiologie vom 31. December 1892, Heft 20.)

Ich habe vor Kurzem¹⁾ die wichtigsten, von den verschiedensten Seiten empfohlenen Methoden der Blutenteiweissung auf Grundlage eigener Erfahrungen besprochen. Ich kam zu dem Resultate, dass man nahezu nach allen diesen Methoden den Zweck erreicht, d. h. dass man eine Flüssigkeit gewinnt, welche geeignet ist, den Zucker in derselben mittelst Titration durch Fehling'sche Lösung zu bestimmen, dass aber unter allen diesen Methoden jene von Hofmeister-Schmidt-Mülheim den Vorzug verdiene, weil sie die einfachste ist und am raschesten zum Ziele führt. Ich schloss damit, dass ich „mit Rücksicht auf manche Uebelstände dieser Methode ein anderes, noch weit einfacheres Verfahren der Enteiweissung versucht habe“, und dieses will ich nachstehend mittheilen.

Schon Hofmeister hat bei Besprechung seiner Methode²⁾ den Passus gebraucht: „ist Eisen- und Alkalizusatz richtig getroffen, so ist das Filtrat . . . frei von Eisen und von Eiweiss“. Auf das „richtige Treffen“ der Salze, welche der Blutflüssigkeit hinzuzufügen sind, kommt es auch an, damit das Filtrat klar und wasserhell sei. Wird das Verhältniss nicht richtig getroffen, dann ist das ausgeschiedene Coagulum oft schmierig, schwer abpressbar, und die filtrirte Flüssigkeit ist dunkel und trüb. Diese Uebelstände dürften auch Viele von dieser Methode abgehalten haben und waren wahrscheinlich die Veranlassung, dass nach neuen Methoden gesucht wurde.

1) Centralblatt für Physiologie VI, No. 17.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie IV, S. 264.

Ich habe, da ich diese Methode so häufig anwendete, allmählich gelernt, dieses Missgeschick zu beseitigen, indem ich der stark sauren Flüssigkeit soviel kohlensaures Natron hinzufügte, bis die Flüssigkeit nahezu neutral oder minimal sauer war. Es ballte sich dann das Coagulum gut zusammen, und die trübe Flüssigkeit wurde klar.

Diese Erfahrung war die Veranlassung, dass ich versuchte, einer Blutportion, welche ich durch Essigsäure angesäuert und erhitzt hatte, kohlensaures Natron hinzuzufügen, bis die Säure abgestumpft war; und da fand ich gleichfalls, dass die früher dunkle und trübe Flüssigkeit, in welcher die Coagula nur als einzelne Flocken umher schwammen, allmählich klarer wurde, während das Coagulum sich zusammenballte. Im weiteren Verlaufe der tastenden Versuche erfuhr ich, dass es nicht genüge, das Blut schwach anzusäuern und die Säure abzustumpfen, sondern dass es zum Gelingen unerlässlich sei, das Blut sehr stark anzusäuern, um dann eine beträchtliche Menge von kohlensaurem Natron hinzufügen zu müssen, da erst dann das als Acidalbumin herausgefallene Eiweiss sich zu einem schönen Coagulum zusammenballt, und die Flüssigkeit klar und eiweissfrei wird.

Ich verfare nun in folgender Weise: Eine Blutportion wird in der Porzellanschale mit der 8- bis 10fachen Menge destillirten Wassers verdünnt, und dann wird so viel Essigsäure hinzugesetzt, bis Lacmuspapier sehr grell geröthet wird, und der rothe Theil sich eclatant gegen den blauen Rest des Papierstreifens abhebt. Darauf wird die Flüssigkeit bis zum Kochen erhitzt oder mindestens soweit, bis die Blutfarbe gänzlich verschwunden ist, und die Flüssigkeit tief dunkel, nahezu schwarz ist. Nun wird kohlensaures Natron in Lösung hinzugefügt, und zwar so lange, bis die ganze Flüssigkeit in Folge des gebildeten Coagulum milchkaffeebraun ist. Wenn diese Farbe vorhanden ist, dann ist die Ausscheidung des Eiweisses beendet, und eine Probe mit Lacmuspapier zeigt dann gewöhnlich, dass die Flüssigkeit nur noch schwach sauer reagirt. Doch kommt es auf die Reaction nicht an. Es kann geschehen, dass die Operation, respective die Ausscheidung der Albuminate beendet ist, wenn die Flüssigkeit noch bemerkenswerth sauer reagirt. Es ist dies dann der Fall, wenn ursprünglich eine zu grosse Menge Essigsäure zugesetzt wurde.

Der Vortheil dieser Methode gegenüber jener von Hofmeister-Schmidt-Mülheim liegt darin, erstens, dass kein Eisensalz hinzu-

gefügt wird, und zweitens, dass man durch die Farbenveränderung genau weiss, dass die Operation zu Ende ist, d. h. dass genügend kohlen-saures Natron hinzugefügt wurde, um eine vollständige Ent-eiweissung herbeigeführt zu haben. Wenn die Enteiweissung noch nicht vollständig ist, zeigt die Flüssigkeit in der Schale bei Ver-theilung des Schaumes, der das Coagulum bedeckt, noch eine dunkle Farbe, und es ist dies ein Beweis, dass man noch kohlen-saures Natron zusetzen muss. Wie genau dieser Indicator, nämlich die Farbenveränderung für die vollständige Enteiweissung ist, wurde mir dadurch klar, dass ich für eine bestimmte Menge Essigsäure, die ich zum Ansäuern gebraucht hatte, immer die gleiche Menge von kohlen-saurem Natron brauchte, um diese Farbenveränderung und damit die Enteiweissung herbeizuführen. Nach mannigfaltigen Versuchen fand ich folgendes Verhältniss: Ich füge zu 50 Ccm. Blut 5 Ccm. concentrirte Essigsäure vom specifischen Gewichte 1,040 hinzu, verdünne mit der 8- bis 10fachen Menge Wasser, erhitze bis nahezu zum Kochen, setze dann 9 bis 10 Ccm. einer 20%igen Lösung von kohlen-saurem Natron allmählich hinzu, lasse das Ganze einige Minuten in Wallung, und dann ist die Operation beendet. Die Flüssigkeit wird durch einen Spitzbeutel filtrirt, sie läuft wasserhell durchs Filter, das kaffeebraune Coagulum, aus zarten Flocken zusammengeballt, wird wiederholt mit Wasser aus-gewaschen, der Leinwandbeutel zuerst mit der Hand, dann in der Presse scharf abgepresst, die ablaufende Flüssigkeit wird dem Filtrat zugefügt, welches durch die Waschflüssigkeit wie durch die beim Abpressen gewonnene Flüssigkeit meist eine etwas dunklere Färbung erhält, und das Ganze dann im Wasserbade auf eine mässige Quantität eingeengt. Die eingeengte Flüssigkeit wird ge-messen, filtrirt; das Filtrat — zuweilen ist zweimaliges Filtriren nöthig — ist völlig klar, zumeist lichtgelb, nur zuweilen ist die gelbe Färbung etwas intensiver. Mit Essigsäure und Ferrocyan-kalium bleibt dasselbe völlig klar, dagegen bringt Jodkaliumqueck-silber bei vorheriger Ansäuerung durch Salzsäure stets eine mehr oder minder starke Trübung hervor. Zum Titriren ist diese Flüssig-keit in hohem Grade geeignet. Die Titration des Blutzuckers, auch wenn kein weiterer Zucker hinzugefügt wurde, gelingt sehr schön, es entsteht, wenn das Filtrat auf die ursprüngliche Menge oder noch darunter eingeengt ist, auch wenn das Blut nur 0,05 bis 0,06% Zucker enthält, eine schöne Ausscheidung von rothem Kupferoxydul; bei noch geringeren Zuckermengen wird die Feh-

ling'sche Flüssigkeit zuweilen nur entfärbt, ohne dass eine Kupferoxydulausscheidung auftritt, aber diese Entfärbung ist eine vollständige, ohne die leiseste Biuretfärbung. Wodurch die, auch bei Enteiweissung nach Hofmeister-Schmidt-Mülheim beobachtete Trübung mittelst Jodkaliumquecksilber veranlasst wird, will ich hier nicht weiter ausführen und behalte mir eine baldige Mittheilung darüber vor,

Ich möchte nun eine Reihe von Versuchsergebnissen hier anfügen, die ich erstens durch Vergleichung dieser Methode mit jener von Schmidt-Mülheim mit dem Blute allein oder nach Hinzufügung der gleichen Menge Traubenzucker gewonnen habe, die ich zweitens jenen Versuchen danke, welche angestellt wurden, um zu ermitteln, bis zu welchem Grade es gelinge, den dem Blute zugesetzten Zucker nach dieser Methode wieder zu finden. Die Proben wurden stets mit 50 Ccm. Blut ausgeführt.

A.

Versuchsnummer	I	II	III	IV	V	VI	VII
Schmidt-Mülheim	0,089	0,294	0,243	0,086	0,098	0,307	0,129
Meine Methode	0,091	0,280	0,246	0,094	0,114	0,320	0,137

B.

Versuchsnummer	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Blutzucker in ‰	0,08	0,104	0,113	0,04 ¹⁾	0,156	0,156	0,05 ²⁾	Spur. ³⁾	Spur. ³⁾
Zugesetzter Zucker	0,260	0,370	0,490	0,32	0,408	0,327	0,333	0,502	0,477
Gefundener Zucker	0,300	0,454	0,510	0,30	0,510	0,400	0,372	0,513	0,487

Die erste Versuchsreihe hat ergeben, dass nach den beiden Methoden annähernd gleiche, nur innerhalb der Fehlergrenzen schwankende Resultate erzielt werden. Die zweite Serie der Versuche ergab, dass sehr häufig der gesammte zugesetzte Zucker wiedergefunden wird, in einzelnen Versuchen erhält man ein kleines Zuckerplus, in anderen ein mässiges Zuckerminus, und dieses ist nur einmal (im Versuche III) ein ziemlich beträchtliches, übersteigt aber da nicht 6‰; im Versuche II beträgt das gefundene Zuckerplus 7 bis 8‰.

Ich habe, wie früher erwähnt, den Leinwandsack, durch welchen die Flüssigkeit filtrirt wurde, nur einmal ausgepresst. Um darüber ins Klare zu kommen, ob in dem Pressrückstand noch eine be-

1) 3 Tage altes Blut.

2) 4 Tage altes Blut.

3) 8 Tage altes, faulendes Blut.

merkenwerthe Zuckermenge enthalten sei, habe ich diesen wieder mit Wasser verrieben, diluirt und aufgeköcht, nochmals filtrirt, und in dem eingeeengten Filtrate den Zucker zu bestimmen gesucht. Diese Filtrate reducirten zwar in eclatanter Weise die Fehling'sche Lösung, aber bei der quantitativen Bestimmung zeigte sich, dass kaum 1 bis 2% des im Blute vorhandenen Zuckers zurückgeblieben, oder mindestens durch die zweite Bearbeitung erhalten wurden. Ich habe es auch versucht, den zweiten Pressrückstand nach Schenk's Angabe mit Salzsäure zu extrahiren, aber das erhaltene neutralisirte und eingeengte Filtrat gab schon bei Zusatz der ersten Tropfen zur Fehling'schen Lösung die eclatanteste Eiweissreaction, ohne dass die leiseste Auscheidung von Kupferoxydul stattgefunden hatte. Es waren also durch die Salzsäure wieder Albuminate in Lösung gekommen.

Die Differenzen zwischen zugesetztem und wieder gefundenem Zucker bewegen sich bei dieser wie bei allen guten Enteiweissungsmethoden in verhältnissmässig engen Grenzen, vorausgesetzt, dass die Coagula derart beschaffen sind, dass sie leicht zu extrahiren sind, und dass die Extraction eine möglichst vollständige ist. Dieses hat in jüngster Zeit Abeles in Versuchen nach seiner trefflichen Enteiweissungsmethode wieder bestätigt. Wenn es also nicht immer gelingt, die absoluten Zuckermengen wiederzufinden, ist dies nicht die Schuld der Enteiweissungsmethode, sondern nur dadurch veranlasst, dass unsere Zuckerbestimmungsmethoden eine Quelle von Beobachtungsfehlern sind; hier müsste Hilfe geschaffen werden, um ganz verlässliche Resultate zu erzielen. Bei den Enteiweissungsmethoden kommt es darauf an, dass durch dieselben die Eiweisskörper so vollständig ausgeschieden werden, dass die Zuckerbestimmung nicht im mindesten behindert werde, und dass das gebildete Coagulum flockig und leicht extrahirbar sei. Diese Grundbedingung vorausgesetzt, wird jene Methode die wünschenswertheste sein, welche die einfachste ist, und am raschesten zum Ziele führt. Und von diesem Standpunkte erlaube ich mir die Aufmerksamkeit der Fachgenossen auf die hier mitgetheilte Methode zu lenken.

XXV.

Ueber die Umsetzung von Zucker im Blut.

(Centralblatt für Physiologie 1891, Bd. V, No. 25 u. 26.)

Die Thatsache, dass der Blutzucker im Blute, welches der Circulation entnommen ist, bald zerstört wird, ist längst bekannt. Bernard¹⁾ erklärt es in dieser Weise, dass viele Forscher im Blute keinen Zucker nachweisen konnten.

Er theilt eine Beobachtung mit, nach welcher der Zuckergehalt von Hundeblut, welches im Laboratorium bei einer Temperatur von 15° aufgestellt war, innerhalb 30 Minuten von 1,07‰ auf 0,88‰, nach 5 Stunden auf 0,44‰ gesunken war, nach 24 Stunden war in diesem Blute keine Spur Zucker vorhanden. Nach Pavy²⁾ ist die Zuckerabnahme in dem aus der Ader gelassenen Blute ebenfalls beträchtlich, aber sie erfolgt nicht so rasch, wie Bernard es angiebt. Im Blute, welches unmittelbar nach dem Tode 0,766‰ Zucker enthielt, konnte nach 23 Stunden noch 0,285‰ Zucker nachgewiesen werden.

Meine Erfahrungen sprechen gleichfalls für Abnahme des Zuckers, aber der Zuckerverlust geht lange nicht so rasch von Statten, wie Bernard annimmt, und er hängt von der Temperatur des Raumes ab, in welchem das Blut sich befindet. Einige Versuche werden dies belegen.

V. I.

Frisches Blut enthält	0,158‰ Zucker
nach 24 Stunden im Zimmer .	0,106 „ „
nach 4 Tagen auf dem Eise .	0,110 „ „

1) Bernard, Vorlesungen über den Diabetes. Uebersetzt von Dr. Posner. Berlin 1878.

2) Vortrag gehalten in der Royal Society.

V. II.

Frishes Blut	0,120%	Zucker
nach 24 Stunden bei 15° . .	0,083	" "
" 48 " " 15° . .	0,060	" "
" 96 " " 15° . .	0,030	" "
Dasselbe Blut bei 7 bis 8° vor dem Fenster nach 96 Stund.	0,111	" "

V. III.

Frishes Blut	0,117	" "
nach 48 Stunden bei 15° . .	0,056	" "
" 48 " " 6° . .	0,114	" "

In jüngster Zeit hat die Frage der Zuckerumsetzung im Blute durch die Arbeiten Lépine's eine grosse Bedeutung erhalten. Lépine glaubt nämlich entdeckt zu haben, dass die Zuckerumsetzung im kreisenden Blut ein normaler Lebensvorgang sei, der dadurch bedingt werde, dass dem Blute aus dem Pankreas ein Ferment zugeführt werde, welches diese Umsetzung bewirke (ferment glycolytique). Er nennt die Fähigkeit des Blutes, den Zucker umzusetzen, das glycolytische Vermögen (pouvoir glycolytique) und er will das Zustandekommen des Diabetes dadurch erklären, dass dem Blute wegen Mangel an Pankreasferment das glycolytische Vermögen abgehe.

Ich habe über die Zuckerumsetzung im Blute zahlreiche Versuche angestellt, und will dieselben in ihren wichtigsten Resultaten mittheilen.

Ich hatte, als ich die oben erwähnte Erfahrung über das allmähliche Verschwinden des Blutzuckers gemacht hatte ebenfalls daran gedacht, dass diese Umsetzung ein Oxydationsprocess sei, der an das Leben des Blutes gebunden ist, und der zurückgehalten werde, wenn das aus der Ader gelassene Blut einer niederen Temperatur ausgesetzt ist.

Um die Richtigkeit dieser Auffassung zu prüfen, setzte ich dem Blut noch Traubenzucker zu und suchte es durch Luftdurchleitung länger lebend zu erhalten. Wirklich fand ich in einer grossen Reihe von Versuchen¹⁾, dass der Zuckergehalt dieses Blutes in sehr beträchtlicher Weise abgenommen hatte. Der Zuckerverlust betrug 30—40 % und stieg in einzelnen Versuchen noch weit höher.

1) Seegen, Die Zuckerbildung im Thierkörper etc. Berlin 1890.

In den Controlversuchen mit nicht aspirirtem Blut war der Umsatz in den meisten Versuchen gleich Null, oder er betrug in sehr wenigen Versuchen 12—15 %. Das Blut war in der grösseren Zahl der Versuche Hundeblut, welches unmittelbar, nachdem es dem Thiere entnommen und defibrinirt war, für den Versuch verwendet wurde, in einigen Versuchen hatte ich Kalbs- und Ochsenblut ungefähr 15—20 Minuten nach dem Schlachten des Thieres verwendet, und nur zweimal benutzte ich Pferdeblut, das erst zwei Stunden nach dem Schlachten des Thieres in das Laboratorium kam. Bei diesen zwei Versuchen war der Zuckerverlust trotz Aspiration Null, und ich hatte in diesen negativen Resultaten die Stütze für meine Anschauung gefunden, dass der Zuckerumsatz eine Lebensfunction sei, und dass schon eine bis zwei Stunden genügten, um diese Fähigkeit zu beeinträchtigen oder aufzuheben.

Ich suchte nun zu ermitteln, was aus dem im Blute umgesetzten Zucker geworden sei. Der Gedanke lag nahe, dass derselbe in Milchsäure umgesetzt sei. Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit weil. Dr. Schilder, damals Assistent des Prof. E. Ludwig, mit dem Blute angestellt hatte, in welchem beträchtliche Mengen Zucker verschwunden waren, ergaben in Bezug auf Milchsäure ein negatives Resultat. Nun suchte ich zu ermitteln ob durch Oxydation des Zuckers Kohlensäure entstanden sei, aber auch diese Versuche, deren Einzelheiten ich gelegentlich an anderer Stelle mittheilen werde, führten zu einem negativen Ergebniss. Der Umstand, dass der umgesetzte Zucker weder in Form von Milchsäure, noch als Kohlensäure im Blute nachgewiesen werden konnte, machte mich an der Richtigkeit meiner Anschauung zweifeln, dass diese Zuckerumsetzung ein normaler Oxydationsprocess sei, der, wie ich mir gedacht hatte, an das Leben der Blutzellen gebunden sei. Dieser Zweifel wurde noch dadurch erhöht, als ich bei erneuerten Versuchen fand, dass die Zuckerumsetzung nur dann eine auffallend grosse war, wenn die Aspiration bei einer Temperatur von 39° lange fortgesetzt wurde, und dass der Zucker vollständig verschwunden war, wenn die Aspiration bei der genannten Temperatur durch 24 Stunden angedauert hatte und dass das Blut dann nahezu lackfarben war.

Um meinen Zweifel ganz aufzuklären, machte ich eine Reihe von Versuchen, bei welchen einer Blutportion 1 Cctm. Chloroform zugesetzt wurde, während die Controlflüssigkeit ohne Chloroform

unter denselben Bedingungen stand. Ich lasse hier einige der gemachten Versuche folgen:

V. I.

A. 100 Cctm. Kalbsblut + 10 Cctm. Zuckerwasser (1,14 Grm. Zucker),

B. 100 Cctm. Blut + 10 Cctm. Zuckerwasser (1,14 Grm. Zucker) + 1 Cctm. Chloroform;

durch beide bei 34 bis 35° C. durch sechs Stunden Luft durchgeleitet. Zucker wieder gefunden:

A: 1,000 Grm.; B: 0,960 Grm.

V. II.

A. 100 Cctm. frisches Ochsenblut + 0,785 Grm. Zucker + 0,5 Cctm. Chloroform,

B. 100 Cctm. Blut + 0,785 Grm. Zucker;

beide im Becherglase bei 37° C. durch 23 Stunden gestanden.

A: 0,686 Grm. B: 0,665 Grm.

Verlust 23 % Verlust 26 %

V. III.

Dasselbe Blut, fünf Tage auf Eis, 24 Stunden im Zimmer bei ca. 20° C. gestanden.

A. 100 Cctm. Blut + 0,864 Grm. Zucker + 0,5 Cctm. Chloroform,

B. 100 Cctm. Blut + 0,864 Grm. Zucker;

beide durch 24 Stunden bei 35 bis 38° C. im Wärmekasten, davon 20 Stunden aspirirt, Zucker gefunden:

A: 0 Grm. B: 0,070 Grm.

Es ging aus diesen Versuchen hervor, dass der Chloroformzusatz die Zuckerumsetzung nicht gehemmt hatte, dass überhaupt der Chloroformzusatz auf die Umsetzung nicht von Einfluss war, da in dem Blute mit Chloroformzusatz der Zuckerverlust mindestens so gross war, als in dem anderen ohne Chloroformzusatz. Nach Salkowski's¹⁾ Untersuchungen werden durch Chloroform, welches das Protoplasma tödtet, die nicht organisirten Fermente, die Enzyme, unbeeinflusst gelassen. Während nun diese Versuche mit Chloroformzusatz mit Bestimmtheit erkennen liessen, dass die

1) Verhandlungen der physiolog. Gesellschaft zu Berlin 1889 bis 1890, No. 2.

Zuckerumsetzung keine Function des lebendigen Blutes sei, stellte es sich als wahrscheinlich heraus, dass dieselbe durch Einwirkung von Fermenten veranlasst ist.

Es war nun zunächst die Frage, ob das Agens, resp. das Ferment, welches die Zuckerumsetzung bewirkt, von aussen mit der Luft ins Blut geführt werde. Um dies zu entscheiden, habe ich einige Versuche ausgeführt, bei welchen die aspirirte Luft durch einen Wattepfropf streichen musste.

V. I.

Frisches Ochsenblut 100 Cctm. + 10 Cctm. Zuckerwasser mit 0,800 Grm. Zucker durch 24 Stunden bei 35 bis 37° Luft durchgeleitet. Nach dieser Zeit ist das Blut ganz dunkel, riecht faulig; Zucker 0.

V. II.

α) Dasselbe Blut zwei Tage auf Eis gestanden. 100 Cctm. Blut mit 10 Cctm. Zuckerwasser = 0,800 Grm. Zucker. Durch 24 Stunden bei 12° Luft aspirirt. Das Blut hellroth, geruchlos; wiedergefunden 0,810 Grm. Zucker.

β) Von demselben Blut 50 Cctm. mit 5 Cctm. Zuckerwasser = 0,400 Grm. Zucker, im Becherglas durch 24 Stunden bei 12° stehen gelassen. Das Blut ist dunkel, riecht faulig; wiedergefunden 0,340 Grm. Zucker.

V. III.

Kalbsblut 100 Cctm. mit 10 Cctm. Zuckerwasser = 0,800 Grm. Zucker, durch 24 Stunden bei 36° aspirirt. Das Blut dunkel, faulig; wiedergefunden 0 Zucker.

Der Watteverschluss hat also die Zuckerumsetzung nicht beeinflusst, das zuckerumsetzende Agens ist demnach nicht von aussen ins Blut gelangt.

Es fragt sich nun, ob dieses Agens schon im Blute als solches vorhanden ist, und nur unter gewissen Bedingungen, etwa durch höhere Temperatur, zur Geltung kommt. Wenn, wie es wahrscheinlich ist, die Zuckerzerstörung durch ein Ferment bewirkt wird, musste dieses Ferment unwirksam gemacht werden, wenn das Blut bis zu einer Temperatur erhitzt wird, welche Fermente zerstört. Ich habe sowohl frisches Blut, als auch Blut, welches durch einige Tage auf Eis gestanden hatte, im Wasserbade auf 54 bis 56° erhitzt und dann eine gemessene Menge des so behandelten Blutes, mit einer bestimmten Zuckermenge versetzt, in

den Wärmeapparat gestellt und durch 24 Stunden bei 37° Luft durchgeleitet. Der Zucker war nach Ablauf dieser Zeit ganz oder grossentheils verschwunden. Ich führe einen Versuch zur Illustration dieses Vorganges an.

Zu 100 Cctm. Kalbsblut, welches durch 30 Minuten in einem Wasserbade von 58° gestanden hatte, wurden 10 Cctm. Zuckerwasser = 0,6 Grm. Zucker zugesetzt, die Mischung wurde in den Wärmekasten gesetzt und bei 37° Luft durchgeleitet. Die Flüssigkeit war ganz dunkel, hatte einen faden, unangenehmen Geruch. Der Zucker war vollständig verschwunden.

Die Luftdurchleitung wirkt verschieden je nach der Temperatur, bei welcher sie stattfindet. Bei geringer Temperatur vermag sie den Zucker vor der Umsetzung länger zu schützen, während sie bei höherer Temperatur, über 37°, diese Umsetzung beschleunigt. Einer von vielen Versuchen sei hier angeführt, um die Wirkung der Aspiration zu kennzeichnen.

A. Ochsenblut 100 Cctm. + 10 Cctm. Zuckerwasser (0,8 Grm. Zucker) durch 24 Stunden bei 37° aspirirt, ist ganz dunkel, hat intensiv fauligen Geruch; Zucker = 0.

B. Dasselbe Blut zwei Tage auf Eis gestanden, ganz hellroth, 100 Cctm. + 1 Cctm. Zucker (0,8 Grm. Zucker) durch 24 Stunden bei 12° C. aspirirt, hellroth, kein Geruch; Zucker 0,810.

Von demselben Blut 100 Cctm. + 0,8 Grm. Zucker im Becherglas im selben Raum durch 24 Stunden gestanden, dunkel, faulig riechend, Zucker wiedergefunden: 0,680.

C. Dasselbe Blut fünf Tage auf Eis, einen Tag im Laboratorium gestanden, ganz dunkel, 100 Cctm. + 0,9 Grm. Zucker durch 24 Stunden bei 15° Luft durchgeleitet. Das Blut wird zuerst an der Eintrittsstelle der Luft roth, bis allmählich die ganze Blutmenge hellroth, arteriell ist. Diese Blutfarbe beobachtete ich bis 8 Uhr Abends, also durch 10 Stunden. Nächsten Morgen 7 Uhr war das Blut dunkel; Zucker wiedergefunden: 0,850.

D. Dasselbe Blut, 7 Tage alt, faulig riechend, dunkelviolet, 100 Cctm. + 1,0 Zucker bei 15° aspirirt, wird sofort hell, blieb durch 11 (Beobachtungs-)Stunden hell. Morgens nach 22 Stunden war es dunkel, aber die violette Farbe war verschwunden, ebenso der faulige Geruch; Zucker wiedergefunden: 0,934.

E. Dasselbe Blut, 8 Tage alt, riecht intensiv faulig, ist dunkelviolet mit violetterm Schaum; 100 Cctm. + 0,8 Zucker durch eine Stunde ohne Erwärmen aspirirt, wird hellroth, dann bei 39° C.

aspirirt, schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde dunkel, nach 24 Stunden dunkel lackfarben; Zucker wiedergefunden: 0,084.

Das bei gleicher Temperatur im Becherglas gestandene Blut, ebenfalls mit 0,8 Zucker, war zwar dunkel, enthielt aber noch 0,360 Grm. Zucker.

Die Aspiration vermag also das schon faulende Blut durch Oxydation wieder hellfarbig und geruchlos zu machen, aber bei höherer Temperatur wird das Blut trotz Aspiration wieder dunkel und der Zucker verschwindet.

Wenn es also auch keinem Zweifel unterliegt, dass diese Zuckerumsetzung auf die im Blute stattgehabte postmortale Veränderung zu beziehen ist, wäre es doch denkbar, dass die Umsetzung des Blutzuckers doch auf ein schon dem lebenden Blute beigemischtes Ferment zurückzuführen ist, und ich suchte auch darüber durch Versuche ins Klare zu kommen.

Wie bereits erwähnt, sieht Lépine die Anwesenheit eines glycolytischen Fermentes im Blute als eine Thatsache an, und er stützt seine Entdeckung dieses Fermentes auf die folgenden Beobachtungen¹⁾: Von frisch der Ader entnommenem Blute wird ein Theil zur Bestimmung des Blutzuckers sogleich verarbeitet, während vier andere Portionen desselben Blutes durch eine Stunde in Wasserbäder von 39°, 46°, 52,5°, 54,5° eingesetzt werden. In der Blutportion, die bei 39° gestanden hatte, wird ein Zuckerverlust von 25—30 % beobachtet, bei den zwei höher erwärmten Portionen ist der Zuckerverlust noch um einige Procente höher, während in dem auf 54,5° erwärmten Blute gar kein Zuckerverlust stattgefunden hat, d. h. in demselben eben so viel Zucker enthalten ist, als in der direct untersuchten Blutportion. Bei der Temperatur von 54,4° ist nach Lépine das im Blut vorhandene Ferment zerstört worden und konnte seine glycolytische Wirkung nicht üben, während es bei den anderen Blutportionen zur Geltung kam.

Ich habe die Versuche von Lépine und Barral wiederholt, und zwar mit dem Blute von Hunden, Kälbern, Ochsen und Pferden.

1) Lépine et Barral, Sur le pouvoir glycolitique du sang et du chyle. Comptes rendus, 23 Juin 1890.

Lépine et Barral, Sur la destruction du sucre dans le sang in vitro. Comptes rendus, 19 Janvier 1891.

Das Blut von Hunden wie von Kälbern kam 15 bis 30 Minuten nach der Tödtung der Thiere zur Verarbeitung, das von Ochsen und Pferden wurde wegen der Entfernung des Schlachthauses erst 1—1½ Stunden nach der Tödtung in Untersuchung genommen. Das Blut der verarbeiteten Thiere wurde unmittelbar aus den durchschnittenen Gefässen in einer Porzellanschale aufgefangen, durch Schlagen defibrinirt, durch einen Leinwandbeutel colirt, in ein Glas gethan und dieses in Eis gestellt, in welchem es bis zur Verarbeitung blieb. Durch zahlreiche Versuche hatte ich die Erfahrung gewonnen, dass auf Eis gestelltes Blut selbst mehrere Tage hindurch seinen Zuckergehalt unverändert behält. Ich habe mich aber auch sehr oft durch vergleichende Analysen überzeugt, dass eine Blutportion, welche 1 bis 2 Stunden in dem 17 bis 18° warmen Laboratorium stand, genau denselben Zuckergehalt zeigte, wie das dem Eis entnommene aus dem Schlachthaus ins Laboratorium gebrachte Blut. Es war also durchaus keine Veranlassung vorhanden, die Verarbeitung des Blutes zu überstürzen. Ich ent-eiweisste das Blut nach der Methode von Schmidt-Mülheim, und da überzeugte ich mich, dass es in Bezug auf den Zuckergehalt ganz gleichgiltig sei, ob das Blut in kochendes Wasser eingetragen werde oder ob dasselbe mit kaltem Wasser diluirt allmählich erwärmt wird.

Von dem Blut wurden 50 Cctm. zur Bestimmung des Blutzuckergehaltes verarbeitet; es wurden ferner in ein Wasserbad von 39 bis 40° drei Portionen zu je 50 Cctm. eingesetzt und nach 1 Stunde, nach 2 bis 3 Stunden und nach 6 Stunden verarbeitet; endlich wurde eine fünfte Portion in ein 54,5 bis 56° warmes Wasserbad gesetzt und nach 1 Stunde verarbeitet. Die gewonnenen Resultate waren folgende:

1. Bei dem im Wasserbad von 39° gestandenen und nach 1 Stunde verarbeiteten Blute war der Zuckergehalt etwas geringer als in dem direct verarbeiteten. Die Differenz war bei Hunden etwas grösser als bei Ochsen und Pferden, aber sie betrug immer nur wenige Procente; die höchste Differenz, die ich beobachtete, war folgende: Direct gefundener Zucker 0,112, nach 1 Stunde 0,094. Andere Versuche ergaben folgende Resultate: Direct gefundener Zucker 0,125, nach 1 Stunde 0,116; direct gefunden 0,165, nach 1 Stunde 0,154; direct gefunden 0,166, nach 1 Stunde 0,158. Noch kleiner waren die Differenzen, wie erwähnt, bei

Ochsen- und Pferdeblut, einigemale waren die Ziffern völlig gleich, meistens variirten sie um 5 bis 6 %.

2. Das Blut, welches 3 Stunden im Wasserbad gestanden hatte, zeigte schon eine sehr bedeutende Zuckerabnahme. Der Zucker war beim Hund zuweilen fast auf die Hälfte gesunken und noch grösser war diese Abnahme in der dritten Portion in dem nach 6 Stunden untersuchten Blut. So war z. B. bei einem Hunde der direct bestimmte Blutzucker 0,146, in dem 1 Stunde bei 39° gestandenen Blut 0,138, in dem 3 Stunden bei der gleichen Temperatur gestandenen 0,070 und in dem 6 Stunden gestandenen 0,047.

3. In dem Blute, welches 1 Stunde bei 54,5° gestanden, wurde niemals eine Zuckerabnahme bemerkt, ja, es kam zuweilen vor, dass der Zuckergehalt grösser war, als in dem direct bestimmten Blute.

Diese Resultate stimmen in dem ersten Punkte nicht mit den Beobachtungen von Lépine überein, sie schliessen sich näher an die Erfahrung an, die wir in den früheren Versuchen bei Zuckerzusatz gemacht haben. Sie zeigen im Vereine mit den sub 2 resumirten Beobachtungen, dass die Zuckerumsetzung in dem Maasse eine grössere wird, als das Blut länger bei höherer Temperatur gestanden hat, und es liegt nahe, diese Erfahrungen dahin aufzufassen, dass das Ferment sich erst durch einen postmortalen Vorgang bilde. Die Erfahrung, dass Blut, welches bei 54,5° gestanden hat, seinen ganzen Zuckergehalt behält, ist in voller Uebereinstimmung mit den Erfahrungen von Lépine. Um zu prüfen, ob es berechtigt sei, daraus den Schluss zu ziehen, dass durch diese Temperatur das schon im Leben vorhandene Ferment vernichtet worden sei, habe ich eine zweite Blutportion, die gleichfalls 1 Stunde bei 54,5° gestanden hatte, dann durch 3—6 Stunden einer Temperatur von 39° ausgesetzt, und da fand ich nicht selten, wenn auch nicht immer, eine wesentliche Zuckerabnahme.

Es könnte diese Erfahrung natürlich auch so gedeutet werden, dass dann durch eine postmortale Zersetzung ein neues Ferment gebildet wurde und dieses die Zuckerabnahme bewirkt habe. Aber ebenso liesse sich die mit Lépine's Beobachtung übereinstimmende Erfahrung, dass bei 54,5° keine Zuckerabnahme stattgefunden hat, dahin deuten, dass durch diese Temperaturerhöhung eine solche Blutveränderung stattgefunden hat, dass dadurch die postmortale

Umsetzung des Zuckers aufgehalten wurde. In jedem Falle geht daraus hervor, dass diese Thatsache allein zu vieldeutig ist, um einen so gewaltigen Schluss, wie die Annahme eines schon im Leben vorhandenen glycolytischen Fermentes, zu gestatten, während die Beobachtung, dass bei einer Temperatur von 39°, also der gewöhnlichen Bluttemperatur, die Zuckerumsetzung mit der Zeit nach dem Tode zunimmt, mit grösster Wahrscheinlichkeit dafür spricht, dass diese Zuckerabnahme kein Lebensvorgang ist.

Wie es kommt, dass in Bezug auf Punkt 1 meine Versuche nicht mit denen von Lépine und Barral übereinstimmen, weiss ich nicht zu beurtheilen; in die Richtigkeit der Beobachtung der beiden Forscher ist gewiss nicht der geringste Zweifel zu setzen, denkbar wäre es, dass bei Lépine's Versuchshunden rascher eine postmortale Zersetzung eintritt, als bei den unseren. Lépine selbst hat darauf hingewiesen, dass die Zuckerabnahme nach den Ernährungsbedingungen und nach der Jahreszeit verschieden ist. Sollte der Süden — Lépine's Versuche sind in Lyon ausgeführt — diese Verschiedenheit in unseren Beobachtungsergebnissen veranlassen? Ich spreche dies einfach als eine erklärende Möglichkeit aus.

Worauf es zurückzuführen ist, dass bei Erwärmung des Blutes auf mehr als 54° zuweilen ein Zuckergehalt gefunden wird, der grösser ist, als der ursprüngliche Zuckergehalt, ist mir auch vollständig unerklärlich. Lépine¹⁾ fasst diese Zuckervermehrung einfach dahin auf, dass bei der hohen Temperatur das im Blute vorhandene Glycogen durch das bekannte im Blute vorhandene saccharificirende Ferment in Zucker umgewandelt sei. Aber wie ich glaube, rechnet hier Lépine mit zwei problematischen Grössen. Ich konnte nur zweimal, und zwar bei Dextrinfütterung, nachweisen²⁾, dass im Pfortaderblut ein Körper vorhanden war, welcher durch zwölfstündiges Erhitzen mit Säure in der geschlossenen Röhre sich in Zucker umwandelte; sonst fand ich stets bei diesen Versuchen ein negatives Resultat. Das Erhitzen mit Säure in der geschlossenen Röhre bei 100° hatte keine Vermehrung des Blutzuckers veranlasst.

1) Lépine et Barral, De la Glycolise hématique apparente etc. Comptes rendus 1891, No. 25.

2) Seegen, Beitrag zur Umwandlung der Kohlehydrate im Magen und Darmcanal. Pflüger's Archiv. Bd. XL.

Ein durch Säuren in Zucker umwandelbares Kohlehydrat war in einer durch unsere Zuckerbestimmungsmethoden nachweisbaren Menge nicht vorhanden.

Wenn es mehr als wahrscheinlich ist, dass die Zuckerumsetzung im Blute einem postmortalen Vorgang zuzuschreiben ist, entfallen damit natürlich auch alle anderen Annahmen, welche Lépine über das Entstehen, wie über das Fehlen des „glycolytischen Fermentes“ festgestellt zu haben glaubt.

XXVI.

Ueber das Verhältniss des Zuckergehaltes im arteriellen und venösen Gefässsystem.

(Centralblatt für Physiologie 1893, Heft 12.)

In einer Mittheilung an die französische Akademie haben Chauveau und Kaufmann¹⁾ festzustellen gesucht, wodurch die Glykämie beim Diabetes mellitus veranlasst sei. Bekanntlich variiren die Anschauungen der Forscher in Bezug auf den Cardinalpunkt, ob die Zuckerausscheidung im Harne auf eine übermässige Zuckerproduction oder auf einen gestörten Zuckerverbrauch zurückzuführen sei. Chauveau und Kaufmann glauben auf Grund der von ihnen ausgeführten Versuche, die Hyperproduction von Zucker als die alleinige Ursache der diabetischen Glykämie auffassen zu können. Ich möchte auf diese Frage, welche in erster Linie die Pathologie des Diabetes berührt, hier nicht näher eingehen und nur den Beweis, welcher von Chauveau und Kaufmann erbracht wird, und der ein allgemeines physiologisches Interesse hat, des Näheren erörtern.

Chauveau hat in einer aus dem Jahre 1856 stammenden Abhandlung²⁾ Blutuntersuchungen mitgetheilt, welche an Pferden und Hunden, die ein bis mehrere Tage gehungert hatten, angestellt worden waren; vergleichende Untersuchungen des arteriellen und des venösen Blutes ergaben, dass ersteres einen grösseren Zuckergehalt besitzt als letzteres. Diese Differenz besagt, dass ein Theil des Blutzuckers während der Circulation des Blutes durch das Capillarsystem verschwindet. Chauveau und Kaufmann haben nun ähnliche vergleichende Blutanalysen bei Thieren ausgeführt,

1) Chauveau et Kaufmann, Sur la pathogénie du diabète etc. Compt. rend. CXVI, 1893.

2) Chauveau, Nouvelles recherches sur la question glycogénique. Compt. rend. XLIII, 1856.

welche durch Verletzung des centralen Nervensystems oder durch Exstirpation des Pankreas diabetisch gemacht worden waren. Auch bei diesen Thieren haben sich die gleichen Differenzen im Zuckergehalte der beiden Gefässsysteme ergeben, d. h. das venöse Blut war zuckerärmer als das arterielle. Es ist also ein Theil des Blutzuckers abermals im Capillargefässsystem verschwunden, und daraus folgern Chauveau und Kaufmann, dass auch beim Diabetes der Zuckerverbrauch nicht gehemmt ist, dass also die Glykämie auf eine gesteigerte Zuckerproduction bezogen werden muss.

Gegen diesen Schluss wäre, vorausgesetzt, dass die Zuckerabnahme im Blute des diabetisch gemachten Thieres quantitativ gleich wäre mit jener des normalen Thieres, nichts einzuwenden. Er ergibt sich ganz naturgemäss aus den durch die Untersuchungen erlangten Prämissen. Die Frage ist nur, ob diese Prämissen auch wirklich einwandfrei sind. Die Frage über den Zuckergehalt des Blutes in den verschiedenen Gefässprovinzen ist von vielen Forschern in Angriff genommen worden. Cl. Bernard hat die weitgehendsten Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blute gefunden, während Pavy¹⁾ bei der Untersuchung des Blutes der Carotis und des der Vena jugularis ganz gleichen Zuckergehalt fand. Später hat Abeles²⁾ vergleichende Analysen über den Zuckergehalt des Blutes aus dem rechten Herzen, aus der Vena cava ascendens und der Vena porta angestellt und in allen diesen Gefässprovinzen nahezu denselben Blutzuckergehalt gefunden.

v. Mering's³⁾ vergleichende Zuckerbestimmungen im Serum des Carotisblutes wie in dem des Blutes der jugularis gaben geringe Schwankungen, bei denen das Plus einmal auf Seite des arteriellen, das andere Mal auf Seite des venösen Blutes lag. Ich habe zahlreiche vergleichende Analysen in Bezug auf den Zuckergehalt des Carotisblutes und des rechten Herzens einerseits, und des Carotisblutes wie der Vena jugularis andererseits angestellt und habe gleichfalls gefunden, dass keine bemerkenswerthen Unterschiede im Zuckergehalte bestehen⁴⁾. Chauveau und Kaufmann fragen, warum die seit 1856 constatirte Thatsache über den geringeren Zuckergehalt des Venenblutes so spät anerkannt (!) wurde

1) Pavy, On certain points connected with Diabetes. London 1878.

2) Der physiologische Zuckergehalt des Blutes. Wiener med. Jahrb. 1875.

3) Ueber die Abzugswege des Zuckers etc. Du Bois-Reymond's Arch. 1877.

4) Pfüger's Archiv. Bd. XXXIV.

und noch jetzt zuweilen Widerspruch („quelques contradicteurs“) finde. Sie führen es darauf zurück, dass bei den vergleichenden Untersuchungen die nöthigen Bedingungen nicht eingehalten werden. Diese Bedingungen sind: 1. Dass die beiden Blutarten gleichzeitig und in gleichen Mengen gesammelt werden; 2. dass man das Blut nach derselben Methode handle; 3. dass die Zuckerbestimmung immer von demselben geübten „manipulateur“ ausgeführt werde. Die beiden letztgenannten Bedingungen habe ich, wie natürlich, stets beobachtet: die Enteiweissung geschah in den zu Vergleichen herangezogenen Versuchen stets nach derselben Methode, und die Zuckerbestimmung wurde stets von mir ausgeführt; und da ich seit mehr als 30 Jahren Zuckerbestimmungen gemacht habe, darf ich mich wohl als „manipulateur exercé“ ansehen. Nur die erste Bedingung wurde nicht eingehalten, d. h. es wurde zuerst die eine Blutart und, wenn auch unmittelbar darnach, doch nicht gleichzeitig, die zweite Blutart dem Thiere entnommen. Um nun auch dieser Forderung Chauveau's gerecht zu werden, habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, bei welchen ich bestrebt war, dieser ersten Bedingung nachzukommen. Aber ich muss schon hier bemerken, dass das Einhalten dieser Bedingung, von welchem Chauveau behauptet, es sei nicht schwer („ce qui n'est jamais bien difficile“), eine Sache der Unmöglichkeit ist, einfach darum, weil das arterielle Blut unendlich viel rascher strömt als das venöse; und es dauert ungefähr so viel Minuten, um die Menge venösen Blutes zu sammeln, als es Sekunden braucht, um die gleiche Quantität arteriellen Blutes zu erhalten. Ich theile nun aus einer Reihe von Versuchen nachstehend einige mit.

Versuch I.

Hund, 15 Kgrm. schwer, das Thier durch Morphiumeinspritzung anästhesirt. Muskel des Oberschenkels werden frei präparirt und aus einer grossen Vene, wie aus einer grösseren Arterie dieser Muskelpartie je 40 Cem. Blut gesammelt. Die Enteiweissung wurde nach meiner Methode, die Zuckerbestimmung mit Fehling'scher Lösung ausgeführt, und in jeder der Blutarten zwei bis drei Zuckerbestimmungen gemacht. Diese ergaben:

Art. fem.	Vena fem.
0,208	0,196
0,202	0,201
0,202	0,201

Versuch II.

Das Thier wurde durch Morphinum anästhetisirt. Das Venenblut wurde aus einem Seitenaste der Vena cruralis, das arterielle Blut aus der Carotis entnommen.

Carotis	Vena crur.
0,273	0,273
0,270	0,282

Diese beiden Versuche, sowie viele andere, ergaben also abermals, dass der Zuckergehalt des in eine Muskelpartie eintretenden wie des aus derselben austretenden Blutes bis auf die innerhalb der Fehlergrenzen liegenden Differenzen gleich sei. Chauveau und Kaufmann haben in ihrer letzten Arbeit keine Versuche mitgetheilt. Sie sagen bloss, dass sie zahlreiche Versuche ausgeführt und Differenzen gefunden haben. Wir müssen annehmen, dass die Differenzen in jenen Grenzen sich bewegten, welche bei den Blutanalysen vom Jahre 1856 gefunden wurden, auf die Chauveau sich so oft bezieht. Jene Arbeit giebt die Resultate von sieben vergleichenden Analysen. Von diesen ist zweimal das Zuckermittel des venösen Blutes 5 bis 8 Mgrm., dreimal ist es unter 20 Mgrm. und zweimal beträgt es 20 Mgrm. Chauveau hat in jenen Versuchen, wie er uns jetzt sagt, die Enteiweissung mittelst Alkohol oder mittelst Glaubersalz ausgeführt. Die Enteiweissung mittelst Alkohol ist eine sehr unvollkommene, jene durch Glaubersalz zwar vortrefflich, aber die Zuckerbestimmung in einem nach dieser Methode enteiweissten zuckerarmen Blute mit so viel Mängeln behaftet, wie ich dies in einer Kritik der Blutenteiweissungs-Methoden¹⁾ nachgewiesen habe, dass wohl schon bei mehreren Analysen in einem und demselben Blute noch weit grössere Differenzen zu Tage kommen, als jene von Chauveau gefundenen. Chauveau meint, dass er auch in jener Tabelle²⁾, in welcher ich die Durchschnittsziffern aus meinen unter verschiedenen Ernährungsbedingungen gemachten vergleichenden Analysen zwischen Carotis- und Pfortaderblut mitgetheilt habe, die den seinigen analogen Differenzen nachweisen konnte. Hierin hat Chauveau vollkommen Recht. Ich fand im Durchschnitte bei meinen Hungerversuchen wie in den Versuchen mit Fleisch- und

1) Seegen, Die Enteiweissung des Blutes zum Behufe der Zuckerbestimmung. Centralbl. f. Physiol. 1892, S. 17.

2) Seegen, Zuckerbildung im Thierkörper. S. 107.

Fettfütterung im Carotisblute ein Zuckerplus von 0,01 Mgrm. gegenüber jenem des Portablutes; aber nie hätte ich mir gestattet, aus dieser Differenz einen Schluss zu ziehen, da ich sie noch ganz als innerhalb der Fehlergrenzen liegend betrachtete. Und dass diese Auffassung die richtige sei, wird noch klarer, wenn man die einzelnen Versuche¹⁾, die zu meinen Mittelzahlen geführt haben, durchgeht. Während nicht selten das Portablut zuckerärmer ist als das Carotisblut, finden sich auch einzelne Analysen, bei welchen der Zuckergehalt der beiden Blutarten ganz gleich ist, ja andere, bei denen der Zuckergehalt des Pfortaderblutes grösser ist als der des Carotisblutes.

Chauveau benützt seine letzte Arbeit²⁾, um, wie er sagt, manche Irrthümer zu berichtigen, die sich eingeschlichen haben in Bezug auf den Antheil, der ihm an der Aufklärung über die Bedeutung des Blutzuckers für die Körperökonomie gebühre. Er verweist dabei auf sein früher citirtes „mémoire“ vom Jahre 1856 und recapitulirt die von ihm dort festgestellten Thatsachen und die Consequenzen, die sich an dieselben anknüpfen. Ich will hier nur den dritten Punkt jener Bemerkungen herausheben. Während Bernard (so heisst es in diesem Punkte) noch annahm, dass der in der Leber gebildete Zucker in der Lunge zerstört werde, habe er (Chauveau) festgestellt, dass in den Lungencapillaren keine Veränderung des Blutzuckers stattfinde, sondern dass der Zucker unverändert durch die Arterien in das Capillarsystem des allgemeinen Kreislaufes gelange, wo derselbe als Kraftquelle für die Körperarbeit benutzt wird („où il est utilisé en partie, par la création de la force vive nécessaire au travail physiologique des tissus vivants“).

Es ist vollkommen richtig, dass, wie bereits früher erwähnt, Chauveau in jenem mémoire vergleichende Blutanalysen mitgetheilt hat, aus denen sich nach seiner Ansicht ergeben sollte, dass das venöse Blut zuckerärmer ist als das arterielle. Es mag nun sein, dass durch diese Analysen Bernard seine ursprünglich irrige Auffassung von der Zerstörung des Blutzuckers in den Lungen zurückgenommen hat. Darauf will ich hier nicht näher eingehen; aber gewiss ist, dass Chauveau die Bedeutung des Zuckerverlustes des Blutes während

1) Seegen, Ueber Zucker mit Rücksicht auf Ernährung. Plüger's Archiv XXXVII. u. XXXIX.

2) Compt. rend. CXVI, 1893.

seines Durchganges durch die Capillargefäße ganz anders auffasste, als er dies nach seiner heutigen Auffassung schon damals gethan zu haben annimmt. Er sagt nämlich im Punkte 4 jener Abhandlung aus dem Jahre 1856, dass ein Theil des verloren gegangenen Zuckers in das Lymphsystem filtrire („une partie de ce sucre filtre dans les lymphatiques“); es sei dies aber nur der kleinste Theil des verloren gegangenen Zuckers, was die andere Partie betrifft, geht sie eine Verwandlung ein, deren Natur erst festzustellen ist. („Quant à l'autre partie, elle subit une métamorphose, dont la nature reste à prouver.“) Durch 30 Jahre hat dann Chauveau geschwiegen. Erst im Jahre 1886 theilt er der Akademie jene Arbeit mit¹⁾, in welcher er auf experimentellem Wege den Beweis zu erbringen sucht, dass Wärmebildung und Muskelarbeit durch Verbrennung des Blutzuckers entstehen. Es waren wieder vergleichende Analysen des arteriellen und venösen Blutes des Musculus masseter während der Ruhe wie während des Kauens, und der Parotis. Es sollte durch diese Versuche nachgewiesen werden, dass enge Beziehungen zwischen Zuckerverlust, Wärmebildung und Arbeitsleistung bestehen. Ich habe diese Arbeit von Chauveau und Kaufmann eingehend besprochen²⁾ und mein Bedauern ausgedrückt, dass diese gewiss sehr interessanten Versuche nur den einen Uebelstand haben, dass die Zuckerdifferenzen zwischen arteriellem und venösem Blute sich noch innerhalb der möglichen Fehlergrenzen bewegen. Chauveau nimmt von diesen Einwendungen gar nicht Notiz; er findet, dass alle Physiologen zu denselben Resultaten gekommen sind, wie er selbst; er benützt sogar, wie eingangs erwähnt, die Thatsache, dass er auch im Blute diabetischer Thiere die gleichen Differenzen gefunden hat, als genügende Basis für den Beweis, dass die Hyperglykämie beim Diabetes auf Zuckerhyperproduction beruhe, und indem er in seiner Abhandlung einige einleitende Worte über normale Zuckerbildung („fonction glycaémique“) spricht, nimmt er es als feststehend an, dass er durch seine vergleichenden Blutanalysen die Aufgabe des Zuckers für den thierischen Haushalt festgestellt habe. Chauveau hebt noch andere „wichtige Beiträge“ hervor, die er durch jene im Jahre 1856 mitgetheilten Arbeiten zur Kenntniss der glycogenen

1) La glycose, le glycogène, la glycogénie en rapport avec la production de la chaleur et du travail mécanique dans l'économie animale. Compt. rend. CIII, 1886.

2) Seegen, Zuckerbildung im Thierkörper. 1890.

Function geliefert habe. Unter diesen ist eine der wichtigsten, dass er bei hungernden Thieren durch die vergleichende Untersuchung des Pfortader- und des Lebervenenblutes die Zuckerbildung in der Leber als von der Verdauung unabhängig festgestellt hat. Das Lebervenenblut wurde durch Katheterismus der Lebervenen gesammelt, und Chauveau klagt darüber, dass diese von ihm zuerst geübte Methode anderen Physiologen zugeschrieben wird. Chauveau hat in seinem ersten Mémoire vom Jahre 1856 gar nichts Näheres über die Art, wie er von der Hohlvene in die Lebervene gelangte, gesagt, und auch jetzt, wo er die Priorität für diese Methode in Anspruch nimmt, erwähnt er bloss, dass er an die Mündung („l'embouchure“) der wichtigsten Lebervenen des rechten Leberlappens gelangt ist. Pal und Ikalowicz, welche den Katheterismus der Lebervenen zuerst in Stricker's Laboratorium ausführten, haben einen eigenen Katheter ersonnen, um wirklich in die Lebervenen zu gelangen, und auch dann war die Ausführung nicht immer leicht, und man konnte erst nachträglich durch die Section ermitteln, ob der Katheter wirklich in eine Lebervene eingedrungen war. Wie dem auch sei, ich möchte mich nur dagegen aussprechen, dass Chauveau diese Methode der Blutgewinnung als diejenige bezeichnet, die ohne die geringste Stauung des Blutes in der Leber unter ungestörten physiologischen Verhältnissen („en plein état physiologique“) ausgeführt wurde. Das Gegentheil ist richtig. Die beiden anderen Methoden, nämlich der directe Einstich einer Canüle in eine Lebervene, und die Methode von v. Mering beirren die Circulation in der Leber gar nicht, während bei der Einführung einer Sonde in die Lebervene, die, was ganz richtig ist, keines ernststen blutigen Eingriffes bedarf, eine Blutstauung in der Leber stattfindet, was schon daraus hervorgeht, dass der Zuckergehalt des Blutes um so reicher wird, je länger die Canüle in der Leber gelassen wird.

Chauveau sagt, er sei stolz darauf, dass er die grosse Entdeckung, die wir dem Genie Cl. Bernard's verdanken, nämlich die Zuckerbildung in der Leber, durch seine eigenen Arbeiten in jener Epoche gestützt habe, wo dieselbe von allen Seiten und in der unfreundlichsten Weise („non sans esprit de dénigrement“) angegriffen wurde.

Jene Angriffe gingen meist von französischen Forschern aus, und Bernard, sowie die von der Akademie auf seinen Wunsch eingesetzte Commission, haben sie siegreich zurückgeschlagen. Die

schwere und tiefgehende Schädigung der Entdeckung Bernard's ging erst von den im besten Glauben ausgeführten Versuchen Pavy's aus. Diese wurden von vielen hervorragenden deutschen Physiologen controlirt und anscheinend richtig gefunden. Die von Bernard in seinen letzten Lebensjahren der Akademie überreichten zwei Mémoires, in welchen zahlreiche an lebenden Thieren ausgeführte Versuche mitgetheilt waren, wurden nicht beachtet, und es blieb ein feststehendes Axiom, dass die Zuckerbildung in der Leber eine postmortale Erscheinung sei. Während jener Zeit ist kein einziger französischer Forscher für die Entdeckung Bernard's eingetreten, und ich darf es mir als Verdienst anrechnen, dass ich durch zahlreiche Versuche es über allen Zweifel festgestellt habe, dass die Zuckerbildung eine physiologische Function der Leber sei.

Der Umfang dieser Function und die Bedeutung des Leberzuckers für den thierischen Haushalt wurde selbst von Bernard kaum geahnt, und erst dadurch, dass es mir gelungen ist, annähernd die Grösse der in einer Zeiteinheit gebildeten Zuckermenge zu ermitteln und nachzuweisen, dass der für diese Zuckerbildung benötigte Kohlenstoff, mindestens bei Fleischnahrung, nahezu den ganzen Kohlenstoffgehalt des verfütterten Fleisches in Anspruch nehme, ergab sich mit zwingender Nothwendigkeit die Folgerung, die ich am Schlusse einer im Jahre 1883 mitgetheilten Arbeit¹⁾ ausgesprochen habe: „Die Zuckerbildung in der Leber und dessen Umsetzung in den von dem Blute durchströmten Organen bildet eine der wichtigsten Functionen des Stoffwechsels.“ Der Blutzucker, für dessen Bildung der grösste Theil des Kohlenstoffes der Nahrung in Anspruch genommen wird, mindestens bei Thieren, die ausschliesslich mit der zum Beharrungszustande nöthigen Fleischmenge gefüttert werden, muss die Quelle für Arbeitsleistung und Wärmebildung sein. Noch ist diese für die gesammte Physiologie so wichtige Lehre nicht schulgerecht geworden, und wenn auch heute bereits mit den Begriffen des vom Nahrungszucker unabhängigen Blutzuckers und mit dessen Umsetzung in den Körpergeweben als mit bekannten und anerkannten Thatsachen in den verschiedensten physiologischen Schriften gearbeitet wird, so werden doch die Beweise, die zur Feststellung dieser Begriffe führten, von vielen Seiten angegriffen. Diese Angriffe

1) Seegen, Zucker im Blute seine Quelle und seine Bedeutung. Pflüger's Archiv. XXXIV.

richten sich gegen jene vergleichenden Zuckerbestimmungen zwischen dem in die Leber ein- und aus derselben austretenden Blute, welche zum Nachweise der Zuckerbildung in der Leber wie zur annähernden Einsicht in die Grösse dieser Zuckerbildung dienen; sie ziehen in ihren Kreis jene Ausschaltungsversuche der Leber, durch welche der unausgesetzte Umsatz des Zuckers nachgewiesen wird, und sie wenden sich gegen jene Versuche, durch welche zuerst ermittelt wurde, dass der Leberzucker nicht aus Nahrungszucker stammt. Ich bemühte mich, allen Einwendungen, den berechtigten wie den unberechtigten, Rechnung zu tragen, und ich werde es unausgesetzt thun, so lange ich arbeitsfähig bin. Aber wenn ich für die in ernster Arbeit gewonnenen Thatsachen eintrete, wenn ich gerne, so weit ich es vermag, jede mir gezeigte Lücke — und deren giebt es viele — auszufüllen bestrebt bin, muss es mir auch gestattet sein, dafür einzustehen, dass die Lehre, dass der Blutzucker die wichtigste Quelle für die Arbeitsleistung sei, nur auf Grundlage der von mir aufgefundenen Thatsachen aufgebaut ist. Es muss mir die grösste Befriedigung gewähren, wenn die wichtige Lehre von der Kraftquelle des Blutzuckers von anderer Seite und durch Beweise, die von anderen Gesichtspunkten ausgehen, gefestigt wird; und so könnte ich Chauveau's geistreiche Versuche gewiss freudigst begrüssen, denn dass ihnen die Beweiskraft fehlt, liegt nicht in ihrer Conception, die ja vollständig richtig ist, sondern in unseren noch ungenügenden chemischen Hilfsmitteln den Zuckergehalt des Blutes bis auf wenige Milligramm fehlerfrei festzustellen. Dass Chauveau auch diese Erfahrung gemacht hat, geht schon daraus hervor, dass er nur die Analysen eines und desselben geübten Arbeiters untereinander verglichen wissen will. Wir besitzen leider für die zur quantitativen Zuckerbestimmung bis jetzt bewährteste Methode (Titrirung durch Fehling'sche Lösung) keinen sicheren Indicator, um bis auf ein Minimum den Grenzwert feststellen zu können. Das Auge des arbeitenden Chemikers ist allein maassgebend für die Constatirung der vollendeten Titrirung. Dass beim Messen der verschiedenen Flüssigkeiten, beim Ablesen etc. ebenfalls kleine Fehler unterlaufen, ist selbstverständlich, und darum dürfen und können kleine Varianten nicht ausschlaggebend sein.

Es ist, wenn wir uns den Blutzucker als Kraftquelle denken, über jeden Zweifel feststehend, dass die Zuckerumsetzung, resp. die Oxydation des Blutzuckers, d. h. die Umwandlung der poten-

tiellen Energie in lebendige Kraft, in allen Geweben des Körpers vor sich gehen muss. Es ist also ein nothwendiges Corollar dieser Lehre, dass das aus den Geweben austretende (venöse) Blut zuckerärmer sein müsse als das in die Gewebe eintretende (arterielle) Blut. Aber wenn wir bedenken, dass diese Umsetzung in allen Körperorganen unausgesetzt vor sich geht, so ist der Zuckerverlust nach Zeit und Raum so vertheilt, in der kleinen Blutmenge, die wir einem Organe zu Zwecken der Analyse entziehen, so gering, dass er durch unsere Hilfsmittel nicht fixirt werden kann. Chauveau dachte richtig, dass man dieses Ziel erreichen könnte, wenn man diese Organe, z. B. die Kaumuskeln, arbeiten liesse. Aber die Untersuchung hat gezeigt, dass auch dann die Differenz im Zuckergehalt noch innerhalb der Fehlergrenzen zu liegen kommt. Durch einen glücklichen Zufall ist es mir gelungen, vergleichende Blutbestimmungen unter Bedingungen auszuführen, bei welchen der Zuckerverlust in den Capillaren zu unzweifelhaftem Ausdrucke kam. Ich hatte die vorher angeführten Blutentziehungen an anästhesirten Thieren ausgeführt, weil die Präparation der Muskel, das Freilegen der Gefässe, lange dauernde und schmerzhafter Eingriffe waren. Die Thiere wurden durch Morphiumeinspritzung anästhesirt. Bei einem Thiere war die Anästhesirung durch Opiumeinspritzung versucht worden, das Thier war aber nicht vollkommen anästhesirt und sträubte sich während der Operation fürchterlich. Ich sammelte, da es nicht möglich war, die feineren Gefässe aufzusuchen, das Blut aus der Cruralvene und der Carotis, und die vergleichende Analyse gab folgende Resultate:

Versuch III.

Carotis	Ven. crur.
0,238	0,188
0,242	0,183

Die Differenz war hier eine weit jenseits der Fehlergrenzen liegende. Ich machte nun einen Versuch, bei welchem ich das Thier nicht anästhesirte. Dasselbe sträubte sich während der Präparation der Venen sehr heftig.

Versuch IV.

Carotis	Ven. crur.
0,266	0,221
0,266	0,228

Also abermals eine sehr beträchtliche Differenz. Ich dachte nun daran, es könnte sich das Verschwinden des Blutzuckers in den Capillaren noch besser demonstrieren lassen, wenn nach Feststellung des ursprünglichen Zuckergehaltes der Vena cruralis im Vergleich zur Carotis die Schenkelmuskel der einen Seite oder ein in diese Muskelpartie eintretender Nerv durch den elektrischen Strom energisch gereizt würden. Ich habe diese Versuche zweimal ausgeführt.

Versuch V.

Zu diesem Versuche wurde jenes Thier benutzt, welches zum oben angeführten Versuch II gedient hatte. Die Muskeln wurden durch eine Viertelstunde gereizt, und es waren heftige tetanische Bewegungen aufgetreten. Die gegen Ende dieser Viertelstunde, während noch die Reizung fortgesetzt wurde, gesammelten Blutarten ergaben folgende Resultate:

Carotis	Ven. crur.
0,277	0,330
0,285	0,317

Versuch VI.

In einem zweiten Versuche wurde am rechten Oberschenkel eine Muskelpartie und ein grösserer in dieselbe eintretender Nerv freigelegt. Es wurde zuerst arterielles und venöses Blut aus Gefässen, welche in diese Muskelpartie ein- und austreten, gesammelt und vergleichend untersucht, und der Zuckergehalt in beiden Blutarten zwischen 0,190 und 0,200 schwankend gefunden. Hierauf wurde der blossgelegte Nerv durch 10 Minuten elektrisch gereizt und aus denselben Gefässen abermals Blut gesammelt. Ich erhielt:

Arteriellcs Blut	Venöses Blut
0,194	0,277

Das Resultat dieser zwei Versuche bildet ein Räthsel. Statt einer gehofften Zuckerabnahme im venösen Blute finden wir eine Zuckervermehrung. Die mögliche Erklärung kann nur darin zu suchen sein, dass die Reduction in dem venösen Blute nicht bloss durch Zucker, sondern durch einen anderen reducirenden, in Folge der Gewebereizung ins Blut gelangten Körper bewerkstelligt sei. Ich erlaube mir gar kein bestimmtes Urtheil und behalte mir vor, da ich durch äussere Umstände zum Abbrechen der Arbeit gezwungen wurde, dieselbe demnächst wieder aufzunehmen und durch fortgesetzte Versuche Aufklärung zu suchen.

XXVII.

Ueber Chauveau's Versuche zur Bestimmung des Zuckerverbrauches im arbeitenden Muskel.

(Centralblatt für Physiologie 1894, Heft 13.)

Chauveau und Kaufmann haben bekanntlich aus der Differenz zwischen dem Zuckergehalte des in eine Muskelpartie einströmenden und des aus dieser Muskelpartie ausströmenden Blutes geschlossen, dass der Blutzucker das Material für die Muskelarbeit ist. Chauveau hat die Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten, des arteriellen und des venösen Blutes, aus Versuchen gefolgert, die er schon im Jahre 1856 mittheilte¹⁾. Damals glaubte er, dass ein Theil des fehlenden Zuckers in das Lymphsystem filtrire, der grössere Theil des verlorenen Zuckers „geht eine Verwandlung ein, deren Natur erst festzustellen ist“ („quant à l'autre partie, elle subit une métamorphose, dont la nature reste à prouver“). Im Jahre 1883 waren meine Arbeiten über Zuckerbildung in der Leber so weit gediehen, dass die nie geahnte Grösse dieser Function ziffermässig annähernd ermittelt werden konnte, und dass ich auf dieser Grundlage festzustellen vermochte, dass der grösste Theil des Kohlenstoffes der Nahrung für die Bildung des Blutzuckers verwendet werden muss; und es ergab sich mit zwingender Nothwendigkeit, dass der Blutzucker, der (zum mindesten bei ausschliesslicher Fleischnahrung) für seine Bildung nahezu den gesamten Kohlenstoff, d. h. das ganze Heizmaterial, das in der Nahrung zugeführt wird, in Anspruch nimmt, die Quelle für Wärmebildung und Arbeitsleistung sein müsse.

1) Chauveau, Nouvelles recherches sur la question glycogénique. Compt. rend. XLIII, 1856.

Chauveau hat in den Jahren 1886 ff. eine Reihe von Versuchen mitgetheilt, die er im Vereine mit Kaufmann angestellt hat, durch welche der Zusammenhang von Muskulararbeit und Blutzuckerverbrauch direct nachgewiesen werden sollte. Vielleicht wurde Chauveau, wenn er es auch nirgends erwähnt, durch die Ergebnisse meiner Arbeiten angeregt, welche zum erstenmal den grossen Umfang und damit folgerichtig die grosse Bedeutung der Zuckerbildung nachgewiesen haben. Chauveau knüpfte nach dreissigjährigem Schweigen an die im Jahre 1856 mitgetheilten Ergebnisse seiner Analyse der beiden Blutarten, des arteriellen und des venösen, an. Der Zuckerverlust im Capillarsystem, den er durch diese Versuche nachgewiesen zu haben glaubte und dessen Bedeutung nur unklar war, hatte plötzlich seine Erklärung gefunden: der verlorene Zucker wurde verwendet als Kraftquelle für die Körperarbeit. Chauveau bemühte sich, für diese Deutung durch eine Reihe geistvoll erdachter und schwieriger Experimente den Beweis zu erbringen. Er experimentirte an Pferden, und seine ersten, mit Kaufmann gemeinsam angestellten Experimente hatten die Aufgabe, nachzuweisen, dass Zuckerverlust und Arbeitsleistung in einem directen Verhältnisse stehen. Im M. masseter des kauenden Thieres wollten sie einen dreifach grösseren Zuckerverlust nachgewiesen haben als in dem des ruhenden Thieres. Ebenso glaubten sie im M. masseter während der Ruhe, wie während des Kauens einen grösseren Zuckerverlust ermittelt zu haben als in der gleichseitigen Parotis, entsprechend der höheren Wärmebildung im Muskel gegenüber jener in der Speicheldrüse.

Chauveau begnügte sich nicht damit, das Verhältniss zwischen Arbeitsleistung und Zuckerverbrauch aufgedeckt zu haben, er suchte auch auf experimentellem Wege festzustellen, wie gross der Zuckerverbrauch in einem bestimmten Gewichtstheile eines Muskels innerhalb einer bestimmten Zeiteinheit während der Ruhe, wie während des Kauens sei. Er nennt die von ihm gefundene Ziffer den Coëfficienten des Zuckerverbrauches („coefficient de l'absorption de la glycose“). Die Versuche wurden wieder an Pferden angestellt, und zwar diente jetzt der M. levator labii super. als Versuchsobject. Dieser Muskel wurde gewählt wegen seiner oberflächlichen Lage und weil das Blut desselben meist nur durch eine Vene abfliesst, welche keine anderen Zuflüsse hat. Die Experimente wurden an vier Pferden ausgeführt, bei allen wurde die Blutmenge,

die innerhalb einer bestimmten Zeit in den genannten Muskel einströmt und in der gleichen Zeit aus demselben ausströmt, gemessen, und aus diesen Daten durch Rechnung die Menge des in einem Gramm dieses Muskels in einer Minute ein- und ausströmenden Blutes festgestellt („coefficient de l'irrigation sanguine“). Bei drei Thieren wurden je in einem Versuche der Zuckergehalt des ein- wie des ausströmenden Blutes des ruhenden wie des kauenden Muskels durch Analyse ermittelt. In dem ersten dieser Experimente wurde der Blutzucker des arteriellen Blutes nur während der Ruhe bestimmt; dem arbeitenden Thiere konnte kein arterielles Blut entzogen werden und auch dem ruhenden Thiere wurden die beiden Blutarten nicht, wie es Chauveau als Grundbedingung stellt, gleichzeitig entnommen. Bei dem dritten Thiere konnte das arterielle Blut, das mit dem venösen gleichzeitig während der Ruhe entnommen war, durch einen Zufall nicht verworthen werden, und es musste erst nachträglich wieder arterielles Blut genommen werden, dessen Zuckergehalt zum Vergleiche herbeigezogen wurde. Von den Resultaten der drei Versuche hat Chauveau selbst die im ersten und dritten Versuche gefundenen Ziffern mit Fragezeichen versehen. Nichtsdestoweniger hat er aus denselben das Mittel gezogen und dieses als Coëfficienten für den Zuckerverbrauch festgestellt.

Innerhalb einer Minute verbrauchte ein Gramm Muskel: in der Ruhe 0,00003644, in der Arbeit 0,00014027.

Ich habe es bereits früher ausführlich besprochen und durch Versuche belegt, dass die Grundlage, auf welche Chauveau seine Versuche aufbaut, eine hinfällige ist¹⁾. Die Differenz zwischen arteriellem und venösem Blute, welche Chauveau sowohl für die Ruhe als für die Arbeit gefunden hat, fällt noch vollständig in die Fehlergrenze, und man braucht von einem und demselben Blute nur mehrere Analysen zu machen, um sich zu überzeugen, dass man Differenzen erhält, die jenen von Chauveau zwischen den beiden Blutarten gefundenen ganz oder nahezu gleich sind. Ich lasse hier neuerdings zum Beleg einige Beispiele aus vielen von mir angestellten Analysen folgen:

1) Seegen, Zuckerbildung im Thierkörper 1890, S. 107, und Seegen, Ueber das Verhältniss des Zuckergehaltes im arteriellen und venösen Gefäßsystem. Centralbl. f. Physiol. 1893, 12.

I. Blut. 3 Portionen untersucht, Enteiweissung nach meiner Methode.

		Zuckergehalt	Differenz
A.	1. Analyse	0,105	} 0,006
	2. "	0,111	
B.	1. "	0,115	} 0,008
	2. "	0,123	
C.	1. "	0,117	} —
	2. "	0,117	

II. Blut. 3 Portionen nach meiner Methode enteiweisst.

		Zuckergehalt	Differenz
A.	1. Analyse	0,105	} 0,007
	2. "	0,098	
B.	1. "	0,092	} 0,008
	2. "	0,100	
C.	1. "	0,092	} 0,013
	2. "	0,105	

In Chauveau's Versuchen sind Differenzen von 0,007, 0,011, 0,013 Grm., in einem Falle, im Experiment III, ist die Differenz sowohl während der Ruhe als während der Arbeit 0,017; in dem IV. Experimente ist die Differenz zwischen den beiden Blutarten in der Ruhe grösser als in der Arbeit. Erstere beträgt 0,028, eine Ziffer, die Chauveau selbst mit einem Fragezeichen versieht, letztere 0,013. Die Blutdurchströmung ist im arbeitenden Muskel fünf- bis sechsmal so gross als im ruhenden. Der Zuckerverbrauch des arbeitenden Muskels wäre also fünf- bis sechsmal so gross als der des ruhenden, wenn selbst die durch Analyse gefundene Differenz der beiden Blutarten im arbeitenden Muskel gleich oder selbst kleiner wäre als jene im ruhenden Muskel. Aber natürlich ist diese ganze Multiplication werthlos, wenn der eine Factor der Rechnung, nämlich die Zuckerdifferenz der beiden Blutarten, noch innerhalb der Fehlergrenzen liegt.

Ich habe es versucht, eine Weile von dieser Einwendung, durch welche die ganze Basis der Versuche Chauveau's erschüttert ist, abzusehen, die von ihm gefundenen Ziffern der Blutdifferenz für vollgiltig anzunehmen und den Zuckerverbrauch eines Thieres mit bestimmtem Körpergewicht für die Zeit von 24 Stunden auf dieser Grundlage zu berechnen. Der von Chauveau gefundene Coëfficient, d. h. die Zuckermenge, die von 1 Grm. Muskel in der Minute verbraucht wird, ist, wie bereits mitgetheilt, in der Ruhe 0,00003644, in der Arbeit 0,00014027.

1 Kgrm. Muskel würde verbrauchen:

in	1 Minute	ruhend	0,03644	Grm. Zucker
"	1 "	arbeitend	0,14027	" "
"	24 Stunden	ruhend	52,5	" "
"	24 "	arbeitend	201,9	" "

Daraus würde sich berechnen, dass ein 40 Kgrm. schwerer Hund, welcher ca. 16 Kgrm. Muskel¹⁾ (40 %) besitzt, in 24 Stunden verbrauchte: in der Ruhe 840 Grm. Zucker, in der Arbeit 3230,4 Grm. Zucker.

Um diesen Zuckerbedarf aus Fleischnahrung zu gewinnen, müsste der ruhende Hund täglich 2,1216 Kgrm. Fleisch, der arbeitende 9,6968 Kgrm. Fleisch als Nahrung erhalten.

Ein 70 Kgrm. schwerer Mensch würde in der Ruhe in 24 Stunden 1470 Grm. Zucker verbrauchen, zu deren Deckung 4,4 Kgrm. Fleisch nöthig wären. Würde der gleiche Mensch 8 Stunden pro Tag angestrenzte Muskelarbeit leisten, würde er verbrauchen 2864 Grm. Zucker, zu dessen Deckung 8,56 Kgrm. Fleisch nöthig wären. Ich brauche nicht zu erwähnen, dass diese Ziffern mit den Erfahrungen, die bei ausschliesslicher Fleischnahrung gemacht wurden, im grellsten Widerspruche sind. Aber wenn wir von der Deckung des Kohlenstoffes im Zucker durch Nahrung absehen und nur den durch Calorien ausgedrückten Arbeitswerth der angeblich verbrauchten Zuckermenge im Auge haben, würde es sich herausstellen, dass der 70 Kgrm. schwere Mensch in der Ruhe aus seinem Zuckerverbrauche 6027 Calorien erzeugt, d. i. 86 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht. Bei einer Arbeit von 8 Stunden täglich würde derselbe Mensch erzeugen 11,672 Calorien, d. h. 167 Calorien pro Kilogramm.

Rubner²⁾ fand für den 70 Kgrm. schweren Menschen den 24stündigen Calorienumsatz in der Ruhe 2303 Calorien = 32,9 Calorien pro Kilogramm, in der Arbeit 3362 Calorien = 48 Calorien pro Kilogramm. Diese Ziffern wurden durch Rechnung gewonnen aus einer grossen Zahl von Beobachtungen über den 24stündigen Stoffumsatz ruhender und arbeitender Menschen. Wie weit ist es von diesen Daten zu jenen, welche aus Chauveau's Experimenten

1) Ich habe den niedersten, 5 bis 10 % unter dem Durchschnitte liegenden Werth für den Muskelbestand angenommen, er dürfte jenen Muskeln entsprechen, die bei schwerer Arbeit gleichzeitig thätig sind.

2) Rubner, Colorimetrische Untersuchungen, II. Zeitschrift für Biol. XXI, 1885.

abgeleitet sind. Diese (Chauveau's) Ziffern bedürfen keines Commentars; sie können nur dazu dienen, die Thesis, für welche Chauveau seine Experimente als alleinigen und ausschliesslichen Beweis gelten lassen will, dass nämlich der Zucker die Quelle der Muskelarbeit sei, ad absurdum zu führen.

Chauveau gelangt auf Grundlage des von ihm festgestellten Zuckerverbrauches und der von ihm während Ruhe und Arbeit ermittelten Kohlensäureausscheidung zu noch anderen weitgehenden Schlüssen. Während der Ruhe ist die Kohlenstoffmenge des verbrauchten Zuckers grösser als jene, welche in der ausgeschiedenen Kohlensäure enthalten ist. Er folgert daraus, dass ein Theil des Zuckers als Glycogen abgelagert wurde. Umgekehrt ist während der Arbeit der Kohlenstoff des verbrauchten Zuckers ungenügend für die Deckung des Kohlenstoffes der während der Arbeit ausgeschiedenen Kohlensäure; es muss das Glycogen für die Verbrennung herbeigezogen worden sein. Diese Thatsachen mögen vollkommen richtig sein und sind es auch sehr wahrscheinlich; aber Chauveau's Experimente können durchaus nicht als Beweis für deren Richtigkeit verwerthet werden. Chauveau selbst sagt, dass seine Kohlensäurebestimmungen mit manchen Schwierigkeiten („inconvénients“) und Ungenauigkeiten verbunden waren. Wie wenig sein Zuckerabsorptionscoefficient verwerthbar ist, wurde früher auseinandergesetzt. Es ergibt sich also folgerichtig, dass diese beiden Factoren nur ungenügende Grundlagen für so weitgehende Schlüsse bilden.

Ich stimme mit Chauveau vollkommen überein, dass es „keine wichtigere Frage in der Physiologie giebt als das Studium der Beziehungen, welche zwischen den chemischen Vorgängen im Muskel und seinen Arbeitsleistungen bestehen“. Ich kann es auch begreifen, dass es Chauveau als die schönste Aufgabe vorschwebte, dieses Verhältniss ziffermässig festzustellen. Seine geistvoll erdachten Experimente sollten, wie er sich ausdrückt, dazu dienen, „den Coefficienten der nutritiven und respiratorischen Thätigkeit im Muskelgewebe in der Ruhe wie in der Arbeit“ festzustellen. Es beschleichen ihn selbst manchmal leise Zweifel an der Vollgiltigkeit seiner Beweise. Er selbst sagt, dass nur die Bestimmung der den Muskel durchströmenden Blutmenge und des von demselben verbrauchten Sauerstoffes genau sei, aber er schwankt doch nicht, zu ganz bestimmten Schlüssen zu kommen und für sich das Ver-

dienst in Anspruch zu nehmen, die Verwerthung des Blutzuckers für Muskelarbeit entdeckt und ziffermässig festgestellt zu haben.

Wir müssen vorläufig bescheiden sein und es muss uns genügen, dass die grosse Bedeutung des Blutzuckers für Wärmebildung und Muskelarbeit unzweifelhaft sichergestellt ist. Die Grundlage für diese Erkenntniss sind jene Versuche, welche die ungeahnte Grösse der Zuckerproduction nachgewiesen haben. Dass der Zuckerverbrauch im Capillarsystem von Statten geht, ist wohl unzweifelhaft. Aber mit unseren heutigen Mitteln für Zuckeranalyse vermögen wir diesen Verbrauch nur selten nachzuweisen, zum mindesten nicht während der Ruhe, und die Feststellung des Verhältnisses zwischen Muskelarbeit und Zuckerverbrauch mittelst der chemischen Analyse bleibt wohl das Ideal der Zukunft.

Chauveau's Versuche sind in der Conception schön, aber in der Ausführung wenig exact, und die daran geknüpften Folgerungen sind nicht besser gestützt als die Hypothesen der Naturphilosophen und Vitalisten, welche die Lebenskraft als Kraftquelle für alle Arbeitsleistungen des Thierkörpers angesehen wissen wollten.

XXVIII.

Ueber die Einwirkung von Muskel und Blut auf Glycogen.

(Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1887, No. 20 u. 21.)

O. Nasse hat uns das Glycogen als normalen Muskelbestandtheil kennen gelehrt. Er hat auch zuerst Beobachtungen mitgetheilt über die Umwandlung des Muskelglycogens in Zucker beim Starrwerden des Muskels. Im frischen Muskel konnte er keine oder nur Spuren reducirender Substanz nachweisen. Die Umwandlung des Glycogens in Zucker hält Nasse für eine Fermentwirkung, das Ferment sei ein specifisches Muskelferment. Ob dasselbe erst nach dem Tode sich bildet oder bereits im Leben vorhanden ist, aber erst durch die Starre mit dem Glycogen in Berührung kommt, sei nicht festgestellt. Da die Zahl der Versuche in Bezug auf Muskelglycogen doch nur sehr spärlich ist, überdies die meisten an sehr kleinen Thieren, vorzüglich an Fröschen, angestellt sind, wollte ich selbst Erfahrungen über das Vorhandensein von Muskelglycogen resp. Muskelzucker sammeln und kam dabei vorläufig zu einigen Resultaten, die ich in Kürze hier mittheilen will.

Meine Versuchsobjecte waren Hunde- und Pferdefleisch. Das Hundefleisch stammte von Thieren, die ich zu anderen Zwecken benutzt hatte und wurde dem Thiere unmittelbar nach der Tödtung entnommen. Das Pferdefleisch stammte aus dem Schlachthause und gelangte sammt dem Blute ungefähr $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Tödtung ins Laboratorium. Die Muskeln wurden sehr fein geschnitten, im Papin'schen Topfe durch sehr viele Stunden gekocht, die Brühe abgessen, der Muskelbrei verrieben und in der Porzellanschale mit ziemlich viel Wasser gekocht; diese letztere Proceedur sehr oft wiederholt, der Muskel nach jedem Kochen abgepresst, bis schliesslich nur eine graue filzartige Masse zurückblieb, alle Washwässer mit der ursprünglichen Brühe vereinigt und auf ein

kleines Volumen eingeengt. Ein gemessener Theil dieses eingeengten Decocts wurde mit der 10fachen Menge absoluten Alkohols versetzt, nach 24 Stunden abfiltrirt, das Filtrat eingeengt und in diesem der Zucker mittels Fehling'scher Lösung bestimmt. Aus einem grösseren Theil des eingeengten Decoctes wurde das Glycogen nach Brücke's Methoden gewonnen, nur wurde dasselbe nicht gewogen, sondern im Wasser gelöst, mit verdünnter Salzsäure versetzt und in der geschlossenen Röhre durch 12 Stunden in siedendem Wasser erhalten und der aus dem Glycogen entstandene Zucker durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung bestimmt. — Erwähnen muss ich, dass die Zuckerbestimmung in dem alkoholischen Extract nur durch die Entfärbung der Fehling'schen Lösung möglich war. Eine Ausscheidung von Kupferoxydul oder Kupferoxydulhydrat fand nie statt. Doch konnte der Punkt der vollendeten Reduction ziemlich genau festgestellt werden. Bei der aus der Röhre entnommenen umgewandelten Glycogenlösung konnte der Zuckergehalt so schön bestimmt werden, wie in einer reinen Lösung von Traubenzucker.

Die Versuche an Hunden gaben das constante Resultat, dass schon in dem unmittelbar nach der Tödtung dem Thier excidirten Muskelstücke, welches nach der Wägung sogleich in siedendes Wasser eingetragen wurde, sowohl Glycogen, als Zucker vorhanden war, dass in einem zweiten Stück, das von demselben Muskel stammte und nach 24 Stunden zur Untersuchung kam, der Glycogengehalt geringer, der Zuckergehalt dagegen vermehrt war. — Ich will als Beispiele für diesen Befund einige meiner Versuche mittheilen.

Versuch I. Hundefleisch.

a) frisch:

Glycogen 0,28 ‰

Zucker . 0,15 „

b) nach 24 Stunden:

Glycogen 0,13 ‰

Zucker . 0,24 „

Versuch II.

a) frisch:

Glycogen 0,2 ‰

Zucker . 0,15 „

b) nach 24 Stunden:

Glycogen 0,104 ‰

Zucker . 0,36 „

Ähnliche Resultate erhielt ich mit Pferdefleisch.

Versuch III.

a) direct von der Fleischbank:

Glycogen 0,41 %

Zucker . 0,15 „

b) nach 3 Tagen:

Glycogen 0,13 %

Zucker . 0,277 „

c) nach 6 Tagen:

Glycogen 0,155 %

Zucker . 0,367 „

In dem letzten Versuche wurde in dem eingeeengten alkoholischen Extract der Zucker auch mittelst Gährung bestimmt. Die Gährung ging rasch von statten und ergab 90% der durch Titrieren erhaltenen Zuckermenge. Die nach vielen Tagen aus der Endiometerröhre entnommene Flüssigkeit reduirte noch, die Gährung war also nicht vollendet.

Diese Erfahrungen liessen mich daran zweifeln, dass die Umwandlung des Glycogens in Zucker nur durch das Eintreten der Starre bedingt sei, da diese natürlich in dem Pferdefleisch schon längst den Höhepunkt erreicht hatte und die Umwandlung von Glycogen in Zucker noch immer fort dauerte. Es war auch nicht wahrscheinlich, an eine Fermentwirkung zu denken, da erstens der gebildete Zucker wahrscheinlich Traubenzucker ist und ich auch bei anderer Gelegenheit mich überzeugt hatte, dass dem Muskel keine andere diastatische Wirkung zukomme, wie den Eiweisskörpern überhaupt¹⁾. Ich musste daran denken, dass der Muskel eine ihm inhärirende Fähigkeit besitze, diese Umwandlung zu bewirken, und, um mich davon zu überzeugen, machte ich einige Versuche, indem ich Muskelfleisch, und zwar Hunde- und Pferdefleisch, mit einer Glycogenlösung zusammenbrachte und den Muskel durch arteriell erhaltenes Blut²⁾ lebend erhielt. Ich will einige dieser Versuche hier mittheilen.

1) Seegen und Kratschmer, Beiträge zur Kenntniss der saccharificirenden Fermente. Pflüger's Archiv. XIV.

2) Bei den Hundeversuchen wurde das Blut der Carotis des lebenden Thieres entnommen; bei den Pferdeversuchen war es im Moment der Tödtung genommen, im Schlachthause geschlagen und colirt.

Versuch IV.

50 Grm. Hundefleisch,

90 „ Blut,

1,5 „ Glycogen,

durch $6\frac{1}{2}$ Stunden mit dem Aspirator in Verbindung.

Es wurde gefunden: Glycogen: Spuren,

Zucker: 1,2 Grm. = 1,3 Glycogen.

Es lag nahe, daran zu denken, dass auch Blut als solches diese Umwandlung bewirken könne und zur Beantwortung dieser Frage wurde ein zweiter Versuch gemacht.

Versuch V.

a) Hundefleisch 65 Grm.,

Blut . . . 88 „

Glycogen . 2,3 „

durch 22 Stunden aspirirt.

Gefunden: Zucker: 1,9 = 2,09 Glycogen,

Glycogen: Spuren;

b) Blut . . . 88 Grm.,

Glycogen . 2,3 „

durch 22 Stunden aspirirt.

Gefunden: Zucker . 0,9

Glycogen 1,6

Die Versuche wurden sehr oft wiederholt.

Zur Controle wurden auch Muskel + Blut + Glycogen und Blut + Glycogen zusammengebracht und die Mischung so lange stehen gelassen, als die gleiche Mischung mit dem Aspirator in Verbindung war. In diesen mit dem Aspirator nicht in Verbindung stehenden Mischungen war die Umwandlung von Glycogen in Zucker nur eine minimale. — Von den Versuchen, die ich mit Pferdefleisch anstellte, will ich hier ebenfalls einen folgen lassen.

Versuch VI.

Pferdefleisch 54 Grm.

Blut . . . 100 „

Glycogen . 2 „

6 Stunden aspirirt.

Gefunden: Zucker . 0,89 Grm. = 0,97 Glycogen.

Glycogen 0,88 „

Die Umwandlung war gleichfalls eine bedeutende, aber nicht so bedeutend, wie bei den Versuchen an Hunden, was offenbar darauf zu beziehen ist, dass bei den Hunderversuchen Fleisch und Blut zur Verwendung kamen, unmittelbar nachdem sie dem Thierkörper entnommen waren, während bei den Pferdeversuchen $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden zwischen dem Tödteten des Thieres und dem Versuche verflossen waren.

Aber alle diese Versuche ergaben unzweifelhaft, dass der überlebende Muskel, sowie das arteriell erhaltene Blut im Stande sind, Glycogen in Zucker umzuwandeln.

XXIX.

Die Kraftquelle für die Leistungen des tetanisirten Muskels.

(Centralblatt für Physiologie vom 20. Octb. u. 3. Novbr. 1894, Heft 15 u. 16.)

Chauveau und Kaufmann haben bekanntlich aus der Differenz im Zuckergehalte des arteriellen und venösen Blutes erschliessen wollen, dass der Zucker die Quelle für die Muskelarbeit sei, und sie glaubten sogar, aus der von ihnen gefundenen Differenz den Coëfficienten des Zuckerverbrauches, d. h. die Zuckermenge, welche 1 Grm. Muskel in einer Minute consumirt, für den ruhenden wie für den arbeitenden Muskel festgestellt zu haben. Ich habe nachgewiesen, dass die Basis, auf welche ihre Versuche sich stützen, keine feste ist, weil wir mit unseren analytischen Methoden für quantitative Zuckerbestimmung nicht im Stande sind, kleine Differenzen fehlerfrei nachzuweisen, und weil die meisten der von ihnen gefundenen Differenzen sich noch innerhalb der Fehlergrenzen bewegen. Ich habe ferner an der Hand der von Chauveau und Kaufmann gefundenen Ziffern darzulegen gesucht¹⁾, dass der auf Grundlage derselben berechnete Zuckerverbrauch für den ruhenden wie für den arbeitenden Menschen innerhalb 24 Stunden ein so grosser wäre (1470 Grm. für einen ruhenden und 2864 Grm. für einen 8 Stunden im Tage schwer arbeitenden Menschen von 70 Kgrm.) und dass die aus der Verbrennung dieses Zuckers sich entwickelnden Calorien so enorm wären (6027 Calorien für den ruhenden und 11672 Calorien für den 8 Stunden arbeitenden Menschen von 70 Kgrm.), dass dadurch die Hinfälligkeit des angeblich gefundenen Coëfficienten erwiesen ist. Die Beweise dafür, dass der Blutzucker die Kraftquelle für die Arbeitsleistung des Thierkörpers ist, sind von mir und sie sind in sicherer Weise

1) Centralblatt für Physiologie, 1894, V, 13.

erbracht worden, indem ich den grossen Umfang der Blutzuckerbildung annähernd festgestellt und indem ich nachgewiesen habe, dass für diese Bildung der grösste Theil des Kohlenstoffes der Nahrung (mindestens bei Fleischnahrung), also der grösste Theil des dem Körper zugeführten Heizmaterials in Anspruch genommen wird.

Die Körperarbeit, Wärmebildung und innere Arbeitsleistung gehen in allen Körperorganen vor sich, es muss also in allen Organen ununterbrochen Verbrennung des Blutzuckers stattfinden. Diese Verbrennung vollzieht sich, während das Blut die Organe in den Capillargefässen durchströmt. Wenn die These richtig ist, dass der Blutzucker das Brennmaterial für die Körperarbeit bildet, folgt aus derselben mit zwingender Nothwendigkeit der Schluss, dass das aus den Organen tretende Blut zuckerärmer sein muss als das in dieselben eintretende Blut. Theoretisch ist also die Methode, durch welche Chauveau und Kaufmann nachweisen wollten, dass der Zucker die Quelle für Arbeitsleistungen sei, nicht anzufechten.

Es ist eine längst gekannte und über jeden Zweifel feststehende Thatsache, dass das arterielle Blut sauerstoffreicher ist als das venöse, und dass umgekehrt letzteres mehr Kohlensäure enthält als das erstere. Es ist ebenso sicher festgestellt, dass das venöse des arbeitenden Muskels an Sauerstoff ärmer und an Kohlensäure reicher ist als das Blut, welches aus dem ruhenden Muskel ausströmt. Bei der in den Geweben vor sich gehenden Verbrennung wurde ein Theil des zugeführten Sauerstoffes verbraucht, während das Product dieser Verbrennung, die Kohlensäure, dem Organe im austretenden Blute entführt wird. Die Frage, welche seit so langer Zeit von den Physiologen discutirt wird und noch immer nicht zum Abschluss gelangen konnte, ist: Woher stammt der zweite Factor des Verbrennungsproductes, der Kohlenstoff der Kohlensäure? Und wenn es feststeht, dass der Zucker den Brennstoff für den Thierkörper bietet, muss naturgemäss in dem ausströmenden Blute eine kleinere Menge dieses durch das arterielle Blut zugeführten Brennstoffes, resp. des Blutzuckers enthalten sein. „Aber wenn wir bedenken,“ so sagte ich in einer diese Frage besprechenden Arbeit¹⁾, dass diese Umsetzung in allen Körperorganen unausgesetzt vor sich geht, so ist der Zuckerverlust nach Zeit und Raum so

1) Centralblatt f. Physiologie 1893, VII, 12.

vertheilt, und er ist in der kleinen Blutmenge, die wir einem Organe zu Zwecken der Analyse entziehen, so gering, dass er durch unsere Hilfsmittel nicht fixirt werden kann.“ Ich erwähnte ferner, dass es mir durch einen glücklichen Zufall gelungen sei, vergleichende Blutbestimmungen unter Bedingungen auszuführen, bei welchen der Zuckerverlust in den Capillaren zu unzweifelhaftem Ausdrucke kam. Ich hatte nämlich bei einem nicht vollständig anästhesirten Thiere das Blut der Carotis und der Cruralvene verglichen (das Thier hatte sich heftig gesträubt), und ich fand eine beträchtliche Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten. Darauf machte ich einen zweiten Versuch, ohne das Thier zu anästhesiren, und abermals war eine beträchtliche Differenz.

Auf diese Erfahrung gestützt, glaubte ich das Verschwinden des Blutzuckers im Capillarsysteme am besten dadurch nachweisen zu können, wenn man nach Feststellung des Zuckergehaltes des ein- und ausströmenden Blutes einer Muskelpartie dieselbe Muskelpartie oder einen in diese Muskelpartie eintretenden Nerven durch einen electrischen Strom energisch reizt. Ich habe zwei Versuche, die in jener vorher citirten Arbeit mitgetheilt sind, ausgeführt, und zu meiner grossen Verwunderung erhielt ich das ganz räthselhafte Ergebniss, dass das aus der V. cruralis ausströmende Blut zuckerreicher war als das der Carotis. „Die mögliche Erklärung,“ so schloss ich die damalige Mittheilung, „kann nur darin zu suchen sein, dass die Reduction des Kupferoxyds der Fehling'schen Lösung in dem venösen Blute nicht bloss durch Zucker, sondern durch einen anderen reducirenden, in Folge der Gewebereizung ins Blut gelangten Körper bewerkstelligt sei. Ich erlaube mir gar kein bestimmtes Urtheil und behalte mir vor, da ich durch äussere Umstände zum Abbrechen der Arbeit gezwungen wurde, dieselbe demnächst wieder aufzunehmen und durch fortgesetzte Versuche Aufklärung zu suchen.“

Nachdem ich jene Versuche veröffentlicht hatte, wurde ich mit einer Arbeit bekannt, welche Morat und Dufourt kurz vorher veröffentlicht hatten¹⁾, und der ebenfalls Experimente zu Grunde lagen, bei welchen der Muskel durch elektrische Reizung der Nerven zu übergrosser Thätigkeit angeregt worden war. Sie stellten sich zur Aufgabe, den Zuckerverbrauch während der verschiedenen Ruhe-

1) Morat und Dufourt, *Consommation du sucre par les muscles*. Arch. de physiol. 1892.

phasen, die auf eine angestrengte Arbeit folgen, zu bestimmen. Morat und Dufourt haben sieben Experimente angeführt, in welchen sie den Zuckerverbrauch vor der Muskelreizung, während und nach der Reizung zu bestimmen gesucht haben. Die Ergebnisse, zu denen sie gelangten, sind sehr verschieden. In einzelnen Versuchen (Versuche I, II, III) ist der Zuckerverbrauch, auf eine Minute berechnet, während, sowie nach der Reizung, grösser als vor der Reizung. In dem IV. und im V. Versuche sind die Differenzen nahezu Null und im VI. Versuche, bei welchem nur der Verbrauch während und nach der Reizung verglichen wird, ist der Verbrauch während der Ruhe beträchtlich geringer. Die Ungleichheit der gefundenen Resultate ist, was zumeist in die Augen springt, und diese wird auch von den beiden Forschern angedeutet. Ein sehr überraschendes Ergebniss gibt nur der Versuch VII. In diesem Versuche wurde während der Reizung des die Schenkelmuskeln verschenden Nerven durch 30 Minuten die Aorta comprimirt, und nachdem jede Muskelcontraction aufgehört hatte, wurde die Circulation hergestellt und zweimal im Verlaufe von 15 Minuten Blut entnommen und der Zucker desselben bestimmt. Schon die erste Blutentnahme zeigte einen ansehnlichen Zuckerverlust; bei der zweiten Blutprobe war die Zuckerdifferenz zwischen arteriellem und venösem Blute eine immens grosse; es würden von dem zugeführten Zucker im Laufe einer Minute 5,5 Grm. zurückgehalten worden sein. Da nach der gänzlichen Erschöpfung der Muskelreizbarkeit vollständigste Muskelruhe eingetreten war, ist an einen Verbrauch dieses Zuckers für Muskelarbeit nicht zu denken, und Morat und Dufourt glauben, aus diesem Versuche schliessen zu dürfen, dass der vermisste Zucker als Glycogen im Muskel angehäuft wurde. Sie stellen sogar die Hypothese auf, dass der Blutzucker überhaupt im Muskel in Glycogen umgewandelt wird und dieses Muskelglycogen das Arbeitsmaterial für die Muskelleistungen bildet. Ich möchte es unerörtert lassen, ob ein einziger Versuch zu diesen weitgehenden Schlüssen berechtigt.

Ich habe meine Versuche über Zuckerverbrauch unter tetanischer Reizung wieder aufgenommen und will nun hier über dieselben berichten. Der Zweck meiner Arbeit war nicht der, einen Coëfficienten des Zuckerverbrauches, d. h. den Verbrauch für ein bestimmtes Gewicht Muskel in einer bestimmten Zeiteinheit zu finden, da wir von der möglichen Erreichung eines solchen Zieles noch weit entfernt sind. Mir kam es zunächst darauf an, zu ermitteln,

ob bei aussergewöhnlicher Muskelcontraction, wie sie durch electricische Reizung hervorgebracht wird, der unzweifelhaft stattgehabte Zuckerverbrauch durch die Differenz im Zuckergehalte des arteriellen und venösen Blutes wirklich nachzuweisen ist. Ich habe für die beiden Analysen ein annähernd gleich grosses Quantum Blut gesammelt. Die von Chauveau gestellte Forderung, dass die beiden Blutarten gleichzeitig gesammelt werden müssten, ist, wie ich das schon früher erörtert habe¹⁾, nur in beschränktem Maasse auszuführen, da das Sammeln des arteriellen Blutes immer nur einen Bruchtheil der Zeit in Anspruch nimmt, die für das Sammeln des venösen Blutes nöthig ist, wie ich dies durch ein während der Blutentnahme aufgestelltes Metronom unzähligemale constatiren konnte. Die Ausflussgeschwindigkeit des venösen Blutes ist auch eine in sehr weiten Grenzen wechselnde und speciell bei verschiedenen Thieren sehr verschieden. Es ist darum ganz unstatthaft, wie es Chauveau und Kaufmann gethan, die Ziffer der bei einem Thiere gefundenen Grösse der Blutdurchströmung („coëfficient de l'irrigation sanguine“) oder selbst das Mittel aus mehreren Versuchen der Berechnung zu Grunde zu legen.

Die Versuche wurden an durch Morphinum anästhesirten Hunden, und zwar an den nach aussen gelegenen Muskeln des Oberschenkels in folgender Weise ausgeführt: Es wurde die V. crur. einer Seite präparirt, in einen grossen Seitenast nahe an dem Poupart'schen Bande eine mit einem Obturationsstabe versehene und mit einem Kautschukschlauche armirte Canüle in das Lumen der Cruralis eingeführt. Oberhalb der Einmündungsstelle dieser Vene, durch welche die Canüle in die V. crur. eingeführt war, wurde um diese letztere eine Fadenschlinge gelegt. So lange dieselbe lose war, circulirte der Blutstrom ungehindert. Behufs Auffangen des Blutes aus der V. crur. wurde die Schlinge zugezogen und der Obturationsstab herausgezogen. Das Blut strömte nun durch die Canüle frei aus. Durch diese Einrichtung war es ermöglicht, dass vor wie zwischen den beiden Aderlässen das Blut durch die V. crur. in normaler Weise strömte. Ober dem Knie wurde ein Kautschukband angelegt, um das aus dem Unterschenkel rückströmende Blut auszuschliessen. Das arterielle Blut wurde aus der Art. crur. der anderen Seite entnommen; nur in einzelnen Versuchen (und dann wurde es immer ausdrücklich bemerkt) entstammte das arterielle

1) l. c.

Blut der Carotis. Die faradische Reizung wurde in gewöhnlicher Weise mittelst eines Du Bois'schen Schlittenapparates ausgeführt, und zwar wurde entweder der Nervus crur. gereizt, welcher zu diesem Zwecke frei präparirt, centralwärts unterbunden und peripherwärts mit einem isolirenden Reizträger armirt wurde; oder es wurden die Muskeln direct gereizt, indem man zwei Stahlnadeln in die M. vast. einführte und diese mit dem Schlitten verband. Die Nerven- oder Muskelreizung war keine übermässig starke und möglichst gleichmässig. Die beiden Blutarten wurden zum Schlusse der Reizungsperiode, während die Reizung noch fort dauerte, gesammelt. Die Enteiweissung des Blutes wurde zuweilen nach der Methode von Schmidt-Mülheim, in den meisten Fällen nach meiner Methode ausgeführt. Das erhaltene eingeengte Filtrat war schwachgelb, gewöhnlich nicht ganz klar, und es musste ein- bis zweimal filtrirt werden. Mit Essigsäure und gelbem Blutlaugensalz entstand keine Trübung oder nur eine ganz minimale. Dagegen brachten Salzsäure und Jodkaliumjodlösung immer eine beträchtliche Trübung hervor.

Ich theile nun nachfolgend die von mir ausgeführten Versuche mit:

Versuch I.

Vor der Reizung.

0,199 arterielles Blut	0,200 venöses Blut.
Nerv. crur. durch 10 Minuten gereizt.	
0,197 arterielles Blut	0,277 venöses Blut.

Versuch II.

Vor der Reizung.

0,277 arterielles Blut	0,272 venöses Blut.
Eine Viertelstunde gereizt ¹⁾ .	
0,281 arterielles Blut	0,323 venöses Blut.

Versuch III.

Dem Hunde wurden 2 Grm. Opium in die V. jugularis eingespritzt, er war aber nicht anästhesirt und sträubte sich während der langen Operation heftig. Das arterielle Blut wurde wieder aus der Carotis genommen.

1) Im Arbeitsbuche leider nicht bemerkt, ob Muskel oder Nerv gereizt wurde. Das arterielle Blut stammt aus der Carotis.

Vor der Reizung.

0,238 arterielles Blut

0,186 venöses Blut.

Hierauf wurden in die Schenkelmuskeln der einen Seite Nadeln eingeführt und die Muskeln durch eine Viertelstunde direct gereizt.

Während der Reizung.

0,301 arterielles Blut

0,226 venöses Blut.

Die beträchtliche Zuckerabnahme vor der Reizung dürfte in diesem Versuche die Folge des heftigen Sträubens, also der angestrengten Muskelarbeit sein. In hohem Grade überraschend ist es, dass in den zwei ersten Versuchen statt der erwarteten Zuckerabnahme im venösen Blute eine Steigerung des Zuckergehaltes nachgewiesen wurde, während im dritten Versuche die erwartete Zuckerdifférenz vorhanden war. Der Unterschied zwischen Versuch I und III bestand darin, dass in I der Nerv, in III die Muskeln direct gereizt wurden. Ueber die Art der Reizung in II giebt mein Arbeitsjournal keinen Aufschluss, doch ist es mir in hohem Grade wahrscheinlich, dass auch in diesem Versuche der Nerv gereizt wurde, weil sonst die veränderte Art der Reizung angeführt worden wäre, wie es in III geschah.

Die beiden ersten Versuche wurden bereits früher¹⁾ mitgetheilt; die nachfolgenden wurden nach einer mehrmonatlichen Unterbrechung ausgeführt.

Versuch IV.

Vor der Reizung.

0,300 arterielles Blut

0,294 venöses Blut.

Cruralnerv durch 15 Minuten gereizt.

Während der Reizung.

0,307 arterielles Blut

0,343 venöses Blut.

Versuch V.

Vor der Reizung²⁾.

0,326 arterielles Blut

0,307 venöses Blut.

Nerv durch 30 Minuten gereizt.

Während der Reizung.

0,351 arterielles Blut

0,393 venöses Blut.

1) l. c.

2) Thier war nicht ganz empfindungslos, zuckte bei allen Operationen.

Ich hatte daran gedacht, dass diese unerklärliche Zuckerzunahme im venösen Blute vielleicht so zu deuten sei, dass die Reduction nicht bloss durch Zucker, sondern durch einen anderen in Folge der Reizung ins Blut gelangten Körper bewerkstelligt worden sei. Um darüber ins Klare zu kommen, wurden je 15 bis 20 Cctm. der beiden Blutarten, die im letzten Versuche während der Reizung entnommen waren, in Bechergläser gegeben, mit Hefe versetzt und durch 48 Stunden bei 30 bis 35° der Vergährung ausgesetzt. Nach Verlauf dieser Zeit gaben beide Blutarten mit Fehling'scher Lösung eine zwar deutliche, aber nur ganz minimale Reduction, und das venöse Blut reducirte noch schwächer als das arterielle Blut. Die ursprüngliche Reduction kann also nur durch Zucker veranlasst gewesen sein.

Versuch VI.

Ich hatte bei diesem Versuche zum ersten Male ein Metronom aufgestellt. Zum Auffangen von 28 Cctm. venösen Blutes waren 113 Secunden nöthig, während 48 Cctm. arteriellen Blutes (aus der Art. crur.) in etwa 20 Secunden ausströmten. Nach der Reizung strömte das Blut viel rascher aus der Vene, und zum Auffangen von 40 Cctm. waren nur 61 Secunden nöthig.

Vor der Reizung.

0,342 arterielles Blut	0,332 venöses Blut.
Der Nerv. crur. durch 25 Minuten gereizt.	

Während der Reizung.

0,325 arterielles Blut	0,375 venöses Blut.
------------------------	---------------------

Versuch VII.

Vor der Reizung.

0,284 arterielles Blut	0,284 venöses Blut.
Nerv. crur. durch 25 Minuten gereizt.	

Während der Reizung.

0,272 arterielles Blut	0,262 venöses Blut.
------------------------	---------------------

Versuch VIII.

Vor der Reizung.

0,197 arterielles Blut	0,202 venöses Blut.
------------------------	---------------------

Es wurden durch 25 Minuten die Muskeln direct faradisirt, indem zwei Nadeln in die vorderen Schenkelmuskeln eingeführt

wurden. Der Tetanus war sehr energisch, erstreckte sich auf das ganze Bein.

Während der Reizung.

0,181 arterielles Blut 0,119 venöses Blut.

Versuch IX.

Das Thier war mangelhaft narkotisirt, sträubte sich.

Vor der Reizung.

0,306 arterielles Blut 0,355 venöses Blut.

Die Muskeln wurden durch $\frac{1}{2}$ Stunde direct gereizt, wie im vorigen Versuche. Die tetanischen Contractionen waren viel schwächer.

Während der Reizung.

0,358 arterielles Blut 0,296 venöses Blut.

Versuch X.

Das Thier durch eine Morphinumjection und durch eine kurze Chloroforminhalation gut narkotisirt. Es wurden 40 Cctm. arterielles und 35 Cctm. venöses Blut gesammelt. Für die Sammlung des ersteren wurden 30 Secunden, für die des letzteren 109 Secunden beansprucht.

Vor der Reizung.

0,300 arterielles Blut 0,280 venöses Blut.

Muskel durch 30 Minuten gereizt. Starke Muskelcontraction.

Während der Reizung.

0,326 arterielles Blut 0,212 venöses Blut.

Versuch XI.

Hund gut narkotisirt. 43 Cctm. arterielles Blut in 35 Secunden, 29 Cctm. venöses Blut in 126 Secunden gesammelt.

Vor der Reizung.

0,400 arterielles Blut 0,415 venöses Blut.

Muskel wieder direct 30 Minuten gereizt. Tetanus schwach. In den letzten Minuten der Reizung gesammelt 46 Cctm. arterielles Blut in 30 Secunden, 42 Cctm. venöses Blut in 88 Secunden.

Während der Reizung.

0,391 arterielles Blut 0,292 venöses Blut.

Versuch XII.

Thier gut narkotisirt. 50 Cctm. arterielles Blut in 20 Secunden, 34 Cctm. venöses Blut in 90 Secunden.

Vor der Reizung.

0,270 arterielles Blut 0,250 venöses Blut.
Muskel direct durch 30 Minuten gereizt.

Während der Reizung.

0,354 arterielles Blut 0,291 venöses Blut.

Versuch XIII.

Vor der Reizung wurde kein Blut entnommen. Der isolirte und abgeschnittene Nerv. crur. wurde durch 30 Minuten gereizt. Tetanus sehr energisch. In der dreissigsten Minute und während die Reizung noch anhielt, Blut entnommen.

0,184 arterielles Blut 0,225 venöses Blut.

Versuch XIV.

Es wurde kein Blut vor der Reizung entnommen. Die Nerv. crur. und obturat. durch 35 Minuten gereizt. Tetanus energisch.

0,227 arterielles Blut 0,269 venöses Blut.

Versuch XV.

Es wurden wieder wie im vorigen Versuche die beiden genannten Nerven 25 Minuten gereizt, am Schlusse der Reizung Blut entnommen.

0,285 arterielles Blut 0,289 venöses Blut.

Ich habe in diesem Versuche zuerst damit angefangen, den Glycogengehalt im gereizten, wie in dem gleichen Muskel der nicht-gereizten Seite zu bestimmen. Bei den ersten Bestimmungen wurde die Extractionsmethode angewendet; die Muskel der einen wie der anderen Seite wurden von Fett und Sehnen möglichst befreit, in der Fleischschneidemaschine fein zertheilt und je eine gewogene Menge im Papin'schen Topf 5 bis 6 Stunden gekocht. Es wurde abfiltrirt, der Rückstand wieder gekocht, durch ein Seiltuch filtrirt, mit einem scharfen Löffel abgekratzt, mit Wasser verrieben, abermals gekocht, und diese Proccedur so lange fortgesetzt, bis eine Probe der letzten Abpressung mit Alkohol keine Trübung gab, und die Fehling'sche Lösung auch nicht im mindesten reducirte. Die Filtrate wurden eingeengt, von der gemessenen Menge des

eingengten Filtrates eine bestimmte Quantität mit Brücke's Reagens behandelt, dem Filtrate die drei- bis fünffache Menge 93%igen Alkohols zugesetzt, nach 24 Stunden abfiltrirt, der ausgeschiedene Niederschlag im Wasser aufgenommen, mit 10%iger Salzsäure (je 2 Cem. auf 10 Cem. Flüssigkeit) in eine Röhre gegeben, welche zugeschmolzen und 6 bis 8 Stunden in kochendem Wasser erhalten wurde, dann wurde in dieser Flüssigkeit der Zucker bestimmt.

Glycogengehalt im	gereizten Muskel	0,169 %
„	„ nichtgereizten	„ 0,307 „

Versuch XVI.

Die Muskeln wurden durch 30 Minuten direct gereizt. Es erfolgten während des Reizens reflectorische Zuckungen des anderen Schenkels.

0,200 arterielles Blut	0,196 venöses Blut.
------------------------	---------------------

Muskel beider Seiten wurden in früherer Weise auf ihren Glycogengehalt untersucht, wie früher durch Extraction behandelt und aus einem Bruchtheile des eingengten Filtrates das Glycogen nach Brücke zu gewinnen gesucht. In dem nach Fällung mit Salzsäure und Jodkaliumquecksilber gewonnenen Filtrate des gereizten Muskels entsteht durch Alkohol auch nicht die leiseste Trübung; selbst nachdem ich zu 130 Cem. Filtrat 1000 Cem. 93%igen Alkohol und 200 Cem. absoluten Alkohol zugesetzt hatte. Die Flüssigkeit blieb klar, nach 24 Stunden war keine und nach 48 Stunden eine ganz minimale Ausscheidung. Beim Filtriren bleibt auf dem Filter nichts zurück. Im in gleicher Weise behandelten Filtrate des nichtgereizten Muskels entsteht durch Zusatz von 500 Cem. 93%igen Alkohols eine starke Trübung, und nach 24 Stunden ist ein schöner weisser Bodensatz vorhanden, der in bekannter Weise in Zucker umgewandelt und zur Analyse benutzt wird.

Glycogengehalt des	gereizten Muskels	Null
„	„ nichtgereizten	„ 0,150 %

Versuch XVII.

Muskel durch 30 Minuten gereizt. Blut aus der Vene strömte sehr langsam, tropfenweise, versiegte bald, wahrscheinlich durch Verstopfung der Canüle. Von der vergleichenden Blutbestimmung

musste abgesehen und nur das Glycogen in den beiderseitigen Muskeln bestimmt werden.

Glycogengehalt des	gereizten Muskels	0,242 %
"	nichtgereizten	" 0,362 "

Versuch XVIII.

Nerv. crur. durch $\frac{1}{2}$ Stunde gereizt. Zum Schlusse der Reizung Blut entnommen.

0,282 arterielles Blut	0,285 venöses Blut.
------------------------	---------------------

Die M. vasti ext. beiderseits zur Glycogenbestimmung verwendet.

Glycogengehalt des	gereizten Muskels	0,291 %
"	nichtgereizten	" 0,427 "

Versuch XIX.

Bei diesem wie bei dem nächstfolgenden Versuche ist die Glycogenbestimmung nach der Methode von Külz-Brücke ausgeführt, nur wurde die durch Alkohol gewonnene Ausscheidung wie in den früheren Versuchen nicht gewogen, sondern durch Erhitzen mit Salzsäure in der geschlossenen Röhre in Zucker umgewandelt. Bei Anwendung der Extractionsmethode war die durch Alkohol bewirkte Ausscheidung pulverförmig und blieb auf dem Filter als ein weisser pulveriger Klumpen zurück, der sich nicht vollständig im Wasser löste und auch keine Opalescenz gab. Der Filterrückstand, wenn nach der Methode Külz gearbeitet wurde, war ein gummiartiges Klümpchen, das nur schwer vom Filterpapier loszubringen war und sich vollständig im Wasser löste; die Lösung opalisirte.

Der Nerv. crur. wurde 30 Minuten gereizt, das Blut in gewohnter Weise gewonnen.

0,245 arterielles Blut	0,241 venöses Blut.
------------------------	---------------------

Glycogen im	gereizten Muskel	0,308 %
"	nichtgereizten	" 0,433 "

Versuch XX.

Thier gut anästhesirt. Muskel direct gereizt.

0,250 arterielles Blut	0,259 venöses Blut.
------------------------	---------------------

Muskelglycogen im	gereizten Muskel	0,206 %
"	nichtgereizten	" 0,332 "

Die Resultate der angeführten Versuche möchte ich in den nachfolgenden kleinen Tabellen zusammenfassen:

Tabelle A.

Procentischer Zuckergehalt der beiden Blutarten vor der Reizung.

Versuchs- nummer	Arteriellcs Blut	Venöses Blut	Bemerkungen
I	0,199	0,200	Hund, mangelhaft anästhesirt, sträubte sich heftig.
II	0,277	0,272	
III	0,238	0,186	
IV	0,300	0,294	
V	0,326	0,307	
VI	0,342	0,332	
VII	0,284	0,284	Thier, mangelhaft narkotisirt.
VIII	0,197	0,202	
IX	0,306	0,255	
X	0,300	0,280	
XI	0,400	0,415	
XII	0,270	0,250	

Tabelle B.

Procentischer Zuckergehalt der beiden Blutarten während der
faradischen Muskelreizung.

Versuchs- nummer	Arteriellcs Blut	Venöses Blut	Bemerkungen
III	0,301	0,226	
VIII	0,181	0,119	
IX	0,358	0,286	
X	0,326	0,212	
XI	0,391	0,292	
XII	0,354	0,291	
XV	0,285	0,289	
XVI	0,200	0,196	
XX	0,250	0,259	

Tabelle C.

Procentischer Zuckergehalt beider Blutarten während der
faradischen Nervenreizung.

Versuchs- nummer	Arteriellcs Blut	Venöses Blut	Bemerkungen
I	0,197	0,277	Die Nervenreizung ist in diesem Versuche nicht sichergestellt.
II	0,281	0,323	
IV	0,307	0,343	
V	0,351	0,393	
VI	0,325	0,375	
VII	0,272	0,262	
XIII	0,227	0,269	
XVIII	0,282	0,285	
XIX	0,245	0,241	

Tabelle D.

Verhältniss des Glycogengehaltes in Procenten im Muskel der gereizten und im gleichen Muskel der nichtgereizten Seite.

Versuchsnummer	gereizter Muskel	nichtgereizter Muskel	Bemerkungen
XV	0,169	0,307	Muskel gereizt
XVI	Null	0,150	" "
XVII	0,242	0,362	" "
XVIII	0,291	0,427	Nerv. crur. "
XIX	0,308	0,433	" " "
XX	0,206	0,332	Muskel "

Aus diesen Tabellen ergibt sich:

1. Vor der Auslösung heftiger anomaler Muskelcontractionen lässt sich durch die Analyse nur selten eine Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten nachweisen. Unter 12 Versuchen ist derselbe fünfmal ganz oder nahezu gleich, dreimal ergibt die Analyse ein Minus von 19 Mgrm., einmal ein solches von 10 Mgrm., einmal dagegen ein Plus von 15 Mgrm. für das venöse Blut. Nur in zwei Versuchen (III und IX) weist das venöse Blut eine Zuckerabnahme auf, die weit jenseits der Fehlergrenze liegt. In diesen zwei Versuchen waren die Thiere sehr mangelhaft narkotisiert und sträubten sich heftig. Aus diesen Versuchsergebnissen geht also hervor, a) dass bei heftiger Muskelanstrengung ein nicht anzuzweifelnder Zuckerverbrauch nachzuweisen ist, b) dass bei anscheinender Ruhe ein Zuckerverbrauch durch unsere analytischen Methoden nicht festzustellen ist.

2. Die Tabelle B besagt, dass bei tetanischen Contractionen, welche durch directe Reizung des Muskels hervorgerufen werden, in der Mehrzahl der Versuche eine beträchtliche Abnahme des Zuckergehaltes im venösen Blute nachzuweisen ist. In sechs Versuchen von neun war die Zuckerabnahme eine sehr bedeutende: sie betrug als Minimum 0,06 bis 0,114 Grm., also 25 bis 30 % jenes Zuckergehaltes, welcher im arteriellen Blute zugeführt wurde. Nur in drei Versuchen hat die Analyse keine Abnahme des Zuckergehaltes nachgewiesen, die kleinen Differenzen liegen noch innerhalb der Fehlergrenze, und das kleine Minus liegt einmal auf Seite des venösen und zweimal auf Seite des arteriellen Blutes.

3. Das überraschendste Ergebniss meiner Versuche ist das in Tabelle C zusammengestellte. Bei tetanischer Contraction der

Muskel in Folge von Nervenreizung ist nicht, wie zu erwarten war, eine Zuckerabnahme im venösen Blute nachzuweisen, das Umgekehrte findet statt. Das venöse Blut enthält mehr Zucker als das arterielle. Wie diese Erscheinung zu deuten sei, vermag ich nicht anzugeben. Ich vermuthete zuerst, dass es sich um eine andere, durch die Nervenreizung ins venöse Blut gelangte, das Kupferoxydul gleichfalls reducirende Substanz handle. Aber die Unrichtigkeit dieser Deutung war dadurch erwiesen, dass die aus dem venösen Blute gewonnene und mit Hefe versetzte Flüssigkeit nach vollständiger Zuckervergährung ebenso wenig oder eben nur so minimal reducirte, wie die in gleicher Weise behandelte, aus dem arteriellen Blute gewonnene Flüssigkeit. An Beobachtungsfehler ist auch nicht zu denken, da die Differenzen sehr grosse sind, da jede Ziffer als Mittel aus drei Analysen gewonnen wurde, und da auch die Zahl der Versuche, bei welchen dieses merkwürdige Ergebniss auftritt, eine zu grosse ist. Unter neun Versuchen ist nämlich sechs Mal ein Zuckerplus im venösen Blute, welches zwischen 0,04 und 0,05 schwankt, in einem Falle sogar bis 0,08, also 15 bis 40% beträgt. Nur in drei von neun Versuchen ist keine jenseits der Fehlergrenzen liegende Differenz nachzuweisen.

Sollte man sich denken, dass durch die Nervenreizung ein so grosser Theil des Muskelglycogens in Zucker umgewandelt und ins Blut übergeführt wurde, dass dadurch nicht bloss der Zuckerverbrauch gedeckt wurde, sondern sogar ein Zuckerplus zum Vorschein kam? Theoretisch wäre gegen diese Hypothese gar nichts einzuwenden, leider fehlt es mir an jedem Beweise, durch welchen dieselbe gestützt werden könnte.

4. In allen Versuchen, in welchen das Verhältniss des Glycogengehaltes im gereizten, wie im nichtgereizten Muskel ermittelt wurde, stellte es sich heraus, dass in ersterem eine geringere Glycogenmenge vorhanden war, als in letzterem, d. h. dass die Muskelcontractionen von Glycogenverlust begleitet waren. Diese Thatsache ist nicht neu. S. Weiss hat dieselbe bereits vor vielen Jahren in Brücke's Laboratorium an tetanisirten Fröschen festgestellt.

Er tetanisirte nämlich Froschschenkel bis zur völligen Erschöpfung und bestimmte in den tetanisirten, wie in den nicht-tetanisirten Schenkeln der anderen Seite den Gehalt an Glycogen. Die tetanisirten Schenkel enthielten 25 bis 50% weniger Glycogen als die Schenkel der anderen Seite. Chauveau und Kaufmann

fanden im M. masseter nach langer Ruhe 0,177 Grm. Glycogen; der Masseter der anderen Seite, der nach $\frac{1}{2}$ stündiger Arbeit des Thieres untersucht wurde, enthielt 0,139 Grm. Glycogen. An der Mitwirkung des Muskelglycogens bei der Arbeitsleistung ist also nicht zu zweifeln; aber ganz unberechtigt ist es, wenn viele Autoren in dem Muskelglycogen die einzige Quelle für die Arbeitsleistung des Körpers sehen. In meinen Versuchen war durch einen merkwürdigen Zufall gerade in Jenen, bei welchen eine Glycogenabnahme im gereizten Muskel nachgewiesen wurde, keine Zuckerabnahme im venösen Blute zu constatiren. Es ist diese Erscheinung gewiss nicht so aufzufassen, als ob das Glycogen vicariirend für den Blutzucker als Kraftquelle aufgetreten wäre. Bei fortgesetzten Versuchen, bei welchen das Verhältniss des Zuckergehaltes der beiden Blutarten, wie das Verhältniss des Glycogengehaltes im gereizten wie im nichtgereizten Muskel festgestellt wird, dürfte zweifelsohne eine Abnahme des Blutzuckers, und des Muskelglycogens zu constatiren sein. Der Versuch XVI, bei welchem nach $\frac{1}{2}$ stündiger Muskularbeit schon das ganze Muskelglycogen verbraucht war, weist am besten darauf hin, dass das Glycogen als Kraftquelle nur eine ganz untergeordnete Rolle spielt, und es wird dadurch bestätigt, was Otto Nasse in seiner schönen Arbeit über Muskelglycogen ausgesprochen hat: „Es liegt auf der Hand, dass das Glycogen nicht im Stande ist, die Muskularbeit zu decken, und dass man sich nach anderen Quellen der Muskelkraft umsehen müsse.“ Als hervorragendste Kraftquelle für die Muskularbeit wie für die Wärmebildung habe ich den Blutzucker kennen gelehrt. Das Muskelglycogen bildet den Reservestoff, der bei gewöhnlicher Muskularbeit auch schon in geringem Grade herbeigezogen wird, wie dies der Versuch von Chauveau und Kaufmann lehrt, der aber erst zur vollen Verwerthung gelangt, wenn das Kraftmaterial durch ungewöhnliche Arbeitsleistungen in Anspruch genommen wird.

XXX.

Muskularbeit und Glycogenverbrauch.

(Archiv für Anatomie und Physiologie 1895.)

I.

Die Anschauungen über die Quelle der Muskularbeit haben sich wesentlich geändert seit der Zeit da Justus v. Liebig¹⁾ die Muskeln als „Bedinger aller Krafterzeugung, aller Kraftäusserung, aller Wirkungen, welche der thierische Organismus durch seine Sinne oder seine Glieder hervorbringt“, bezeichnete. Liebig dachte sich, der Muskel arbeite auf Kosten seiner eigenen Substanz, das Nahrungsmaterial, und zwar das stickstoffhaltige, sollte dazu dienen, die zum Behufe der Arbeitsleistung verbrauchte Muskelsubstanz neu zu bilden. Er nannte darum die stickstoffhaltigen Nährmittel plastische Nahrungsbestandtheile. Er brachte sie im Gegensatz zu den Kohlehydraten der Nahrung, die mit der Wärmebildung betraut sein sollten. Durch die Erkenntniss, dass Wärme und mechanische Arbeit nur zwei in der Wesenheit nicht verschiedene Bewegungsformen sind, in welche sich die chemische Energie umsetzt, war dieser Eintheilung natürlich der Boden entzogen.

„Wenn“, so sprach sich Liebig aus²⁾, „die sich umsetzende Muskelsubstanz die Quelle der Muskelkraft ist, so müsste sich aus der Menge des Harnstoffes die Arbeitsleistung erschliessen lassen. Mit der Arbeit müsste der Umsatz und mit diesem der secernirte Harnstoff im Verhältniss stehen“. Diese Voraussetzung für die Annahme, dass der Muskel auf Kosten seiner Substanz arbeitet, wurde durch Thatsachen widerlegt. Die Versuche von Ed. Smith, von Voit und Pettenkofer zeigten, dass die Harnstoffausscheidung bei gleichbleibender Nahrung während der Ruhe und während

1) Chemische Briefe. 1857.

2) Liebig, Ueber Gährung, über Quelle der Muskelkraft. 1870.

der Arbeit nur in geringem Umfange verschieden ist. Am schlagendsten wurde die Annahme Liebig's, die lange als Axiom galt, durch den bekannten und berühmten Versuch von Fick und Wislicenus¹⁾ widerlegt. Durch diesen wurde festgestellt, dass die während einer messbaren Arbeitsleistung stattgehabte Eiweissumsetzung eine so mässige war, dass deren thermisches Aequivalent lange nicht ausreichend war für die Hervorbringung dieser Leistung. Liebig hat in seiner zweiten oben citirten Arbeit diese Thatsachen voll anerkannt, aber er hielt an seiner Anschauung fest, und in die Art, wie er sich die Arbeitsleistung des Muskels jetzt zurechtlegte, spielte noch ein Nachklang von Lebenskraft hinein. E. Pflüger²⁾ hat in neuester Zeit Liebig's Anschauung, dass der Muskel selbst die Quelle für die Arbeitsleistung sei, wieder aufgenommen und die Thatsache, dass die Stickstoffausscheidung der Arbeitsleistung nicht entspreche, dadurch zu widerlegen gesucht, dass er annahm, „es lagere in den Muskeln eine unbekannte Substanz, die durch ihre Zersetzung die Arbeit leistet“, wenn diese aufgebraucht ist, vollzieht sich eine neue Synthese aus Eiweissresten auf Kosten von Fett und Zucker „zu einer höchst zersetzbaren und kohlenstoffreicheren Art von lebendigem Eiweiss“, welche „die unmittelbare Quelle der Muskelkraft darstellt“. Die Beweise für die Neubildung dieses hypothetischen Eiweisskörpers sind noch nicht erbracht, und so ist es wohl durch die oben genannten Versuche festgestellt, dass die mechanische Arbeitsleistung des Muskels gerade so wie die Wärmebildung durch Oxydation von Kohlehydraten zu Stande kommt; und die Frage dreht sich heute nur darum, in welcher Form die für die Arbeitsleistung nöthige Kohle der Arbeitsmaschine zugeführt wird.

Ich habe, nachdem ich durch meine Arbeiten den grossen Umfang der Zuckerbildung festgestellt hatte, es als zweifellos erkannt, dass das Brennmaterial, welches dem Thierkörper für Wärmeerzeugung und für mechanische Arbeitsleistung dient, nahezu ausschliesslich der Blutzucker sei, und dass in allem Nährmaterial, welches sich an der Bildung des Blutzuckers zu betheiligen vermag, dem Körper die Spannkkräfte zugeführt werden, welche ihn für seine Leistungen befähigen. Die Thatsachen, welche

1) Vierteljahrsschrift der Züricher naturforschenden Gesellschaft, 1865, und Fick, Myothermische Untersuchungen, 1889.

2) E. Pflüger, Die Quelle der Muskelkraft. Pflüger's Archiv. Bd. L.

zu diesem Ergebnisse führten, sollen hier nicht weiter erörtert werden. Das Hauptergebniss aller meiner Versuche war, dass einerseits die Zuckelumsetzung continuirlich von Statten geht, und dass eine Ausschaltung der Leber als der Quelle, aus welcher der Zucker fliesst, schon nach kurzer Zeit (nach 30 bis 40 Minuten) das fast völlige Verschwinden des Zuckers aus dem Blute zur Folge hat, dass andererseits unter gewissen Ernährungsbedingungen (Fleischnahrung) der in der Nahrung zugeführte Kohlenstoff bis auf einen mässigen Bruchtheil für die Bildung von Blutzucker aufgebraucht wird. Wenn das mit der Nahrung eingeführte Brennmaterial, der Kohlenstoff, im Blutzucker fixirt ist, muss dieser naturgemäss die Aufgaben dieses Kohlenstoffes besorgen.

Chauveau und Kaufmann¹⁾ suchten durch directe Versuche nachzuweisen, dass der Blutzucker das Arbeitsmaterial für den Thierkörper bildet. Der Beweis sollte dadurch erbracht werden, dass das aus den Organen strömende venöse Blut zuckerärmer sei, als das einströmende arterielle Blut. Die beiden Forscher glaubten sogar ziffermässig feststellen zu können, wie viel Zucker innerhalb einer Minute von 1 Grm. Muskel in der Ruhe wie in der Arbeit verbraucht wird. Ich habe nachgewiesen²⁾, dass die Grundlage, auf welche Chauveau seine Versuche aufbaut, eine hinfällige ist. Die Differenz zwischen arteriellem und venösem Blute, welche Chauveau sowohl für die Ruhe, als für die Arbeit gefunden hat, fällt noch vollständig in die Fehlergrenzen der Analyse. Ich habe aber auch durch Rechnung ermittelt, dass die von Chauveau gefundenen Ziffern einen so kolossalen Zuckerverbrauch ergeben würden, dass schon dadurch ihre Unrichtigkeit klargestellt ist. Es würde z. B. ein 70 Kgrm. schwerer Mensch in der Ruhe in 24 Stunden 1470 Grm. Zucker verbrauchen, und würde der gleiche Mensch 8 Stunden pro Tag angestrengte Muskelarbeit leisten, würde er verbrauchen 2864 Grm. Zucker. Aus diesem Zuckerverbrauch würden während der Ruhe 6027 Calorien erzeugt, d. i. 86 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht. Bei angestrenzter achtstündiger Arbeit würde derselbe Mensch erzeugen 11672 Calorien, d. i. 167 Calorien pro Kilogramm! Theoretisch ist die Methode, durch welche

1) A. Chauveau, Travail musculaire. Documents. 1891.

2) Seegen, Ueber das Verhältniss des Zuckergehaltes im arteriellen und venösen Gefässsystem. Centralblatt für Physiologie. 1893. No. 12 und Ueber Chauveau's Versuche zur Bestimmung des Zuckerverbrauchs im arbeitenden Muskel. Centralblatt für Physiologie. 1894. No. 13.

Chauveau und Kaufmann nachweisen wollten, dass der Zucker die Quelle der Arbeitsleistung sei, vollkommen richtig. Denn wenn der Zucker für die Arbeitsleistung verwerthet wird, muss ein Bruchtheil des im arteriellen Blute zugeführten Brennmaterials in den Organen zurückgehalten resp. verbrannt werden, das austretende Blut muss um diesen zurückgehaltenen Bruchtheil ärmer ausströmen. Aber wenn wir bedenken, dass diese Umsetzung resp. Verbrennung in allen Körperorganen unausgesetzt vor sich geht, so ist der Zuckerverlust nach Zeit und Raum so vertheilt, und er ist in der kleinen Blutmenge, die wir einem Organe zu Zwecken der Analyse entziehen, so gering, dass er durch unsere Hilfsmittel nicht fixirt werden kann. Es war mir durch einen glücklichen Zufall gelungen, vergleichende Blutbestimmungen unter Bedingungen auszuführen, bei welchen der Zuckerverlust in den Capillaren zu unzweifelhaftem Ausdruck kam. Ich hatte nämlich bei einem nicht vollständig anaesthetisirten Thiere, welches sich heftig sträubte und beim Aufbinden um sich schlug, das Blut der Carotis und der Cruralvene verglichen und ich fand eine beträchtliche Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten. In einem zweiten Versuche, bei welchem das Thier nicht anästhesirt war, ergab sich abermals eine beträchtliche Differenz der beiden Blutarten. Auf diese Erfahrung gestützt, glaubte ich das Verschwinden des Zuckers im Capillarsysteme am besten dadurch nachweisen zu können, wenn ich nach Feststellung des Zuckergehaltes des ein- und ausströmenden Blutes einer Muskelpartie, diese Muskelpartie direct oder einen dieselbe versorgenden Nerven durch einen electrischen Strom energisch reizte. Die Versuche¹⁾, die ich ausführte, ergaben kein gleichmässiges Resultat. Bei directer Muskelreizung ist in der Mehrzahl der Versuche eine beträchtliche Abnahme des Zuckergehaltes im venösen Blute nachzuweisen. Bei Reizung des Cruralnerven ist keine jenseits der Fehlergrenze liegende Zuckerabnahme nachzuweisen. Zuweilen sogar erhielt ich das ganz überraschende Ergebniss, dass das venöse Blut mehr Zucker enthielt als das arterielle. Morat und Dufourt²⁾, welche ebenfalls Versuche ausführten, bei welchen der Muskel durch elektrische Reizung der Nerven zu übergrosser Thätigkeit angeregt wurde, gelangten auch

1) Seegen, Die Kraftquelle für die Leistungen des tetanisirten Muskels. Centralblatt für Physiologie. 1894. No. 15- und 16.

2) Morat et Dufourt, Consommation du sucre par le muscle. Arch. de Physiol.

zu sehr ungleichen Resultaten. In einzelnen Versuchen ist der Zuckerverbrauch während sowie nach der Reizung grösser, als vor der Reizung, in anderen ihrer Versuche sind die Differenzen nahezu null. Ich bin bei weiteren Versuchen, auf die ich noch zurückkomme, auf eine Thatsache gestossen, die die von mir gefundene Verschiedenheit in der Zuckerdifferenz theilweise zu erklären geeignet ist. Es ist dies die Ungleichheit in der Geschwindigkeit der Blutausströmung. Diese ist nämlich verschieden, je nachdem das venöse Blut aus dem ruhenden Muskel oder während der Nervenreizung gesammelt wird. Das Blut fliesst unter der Reizung mit 2- bis 3mal grösserer Geschwindigkeit aus. Während man z. B. für die Sammlung von 50 Ccm. aus der Cruralvene des ruhenden Muskels 80—100 Secunden brauchte, genügen 30—50 Secunden um die gleiche Blutmenge aus der Cruralvene der gereizten Seite aufzufangen. W. H. Gaskell¹⁾ hat bereits vor vielen Jahren durch sehr interessante Versuche bei Durchschneidung und elektrischer Reizung des N. cruralis festgestellt:

1. Nach Durchschneidung eines Nerven wird der Blutstrom durch die von dem Nerven versorgten Muskeln wesentlich gesteigert. Diese Steigerung des Blutstromes dauert nicht sehr lange. 2. Die elektrische Reizung des Nerven beschleunigt den Blutstrom durch die tetanisirten Muskeln beträchtlich, und diese Anschwellung des Blutstromes hält auch nach Beendigung des Tetanus an. Die Zunahme der Stromgeschwindigkeit war bei den verschiedenen Versuchsthieren verschieden, sie schwankte in weiten Grenzen.

Die Geschwindigkeit des Blutstromes hat natürlich auf den Zuckergehalt des ausströmenden Blutes einen Einfluss. Es ist klar, dass bei langsamem Ausströmen, d. h. bei längerem Verweilen des Blutes im Organe, der Zuckerverbrauch ein grösserer ist und durch unsere analytischen Mittel sich leichter feststellen lässt, als wenn das Blut das Organ rasch durchströmt und mit einem geringeren Verlust das durchströmte Organ verlässt. Der bedeutende und doch in hohem Grade wechselnde Einfluss des Nervenreizes auf den Blutstrom kann die Verschiedenheit in dem Verhältniss des Zuckergehaltes der beiden Blutarten zum Theil erklären; durch diese in Folge der Reizung wechselnde Stromgeschwindigkeit wird

1) W. Gaskell, Ueber die Aenderungen des Blutstromes u. s. w. Arbeiten aus dem physiologischen Laboratorium zu Leipzig. 1876. 11. Jahrg.

die Beantwortung der Frage über den Zuckerverbrauch auf Grundlage des Zuckergehaltes der beiden Blutarten wesentlich erschwert.

Ich habe bei einer Anzahl jener Versuche, welche ich ausführte zur Ermittlung der Kraftquelle für die Leistungen des tetanisirten Muskels¹⁾ den Glycogengehalt im gereizten, wie in dem entsprechenden nicht gereizten Muskel der anderen Seite bestimmt. Die nachfolgende kleine Tabelle giebt die erhaltenen Resultate.

T a b e l l e A.

Versuchs- nummer	Gereizter Muskel	Nichtgereizter Muskel	B e m e r k u n g e n
XV	0,169	0,307	Muskel gereizt
XVI	Null	0,150	" "
XVII	0,242	0,362	" "
XVIII	0,291	0,427	Nerv. crur. "
XIX	0,308	0,433	" " "
XX	0,206	0,332	Muskel " "

Es stellte sich also bei diesen Versuchen heraus, dass im gereizten Muskel eine geringere Glycogenmenge vorhanden war, als im entsprechenden nicht gereizten, d. h. dass die Muskelcontraction von Glycogenverlust begleitet war.

Diese Thatsache legte den Gedanken nahe, der Bedeutung des zweiten im Körper, zumal in der Leber, wie in den Muskeln vorhandenen Kohlehydrates für die Arbeitsleistung des Thierkörpers weiter nachzugehen. Dass das Glycogen sich an der Muskelarbeit beteiligt, ist durch Versuche mehrerer Forscher längst festgestellt. O. Nasse, dem wir die Entdeckung des Muskelglycogens danken, hat schon nachgewiesen, dass die Muskelstarre mit einem Verbrauch von Glycogen verbunden sei. Die werthvollste Untersuchung über den quantitativen Verbrauch des Glycogens bei Muskelcontractionen hat S. Weiss²⁾ ausgeführt. Er hat an Fröschen die Schenkelmuskeln der einen Seite bis zur vollständigen Erschöpfung tetanisirt und nachher den Glycogengehalt dieser Muskeln und den der gleichen Muskeln der anderen Seite quantitativ bestimmt. Es waren drei Versuche angestellt, die Differenz im Glycogengehalt

1) a. a. O.

2) S. Weiss, Zur Statik des Glycogens im Thierkörper. Sitzungsberichte der Wiener Akademie der Wissenschaften. Bd. LXIV. 2. Abth.

betrug 24,2—28,2—50,4 %. E. Külz¹⁾ hat in Versuchen an Hunden festgestellt, dass nach angestrenzter fünfstündiger Muskelarbeit das Leberglycogen bis auf Spuren verschwindet. Gestützt auf diese Versuche wurde von einigen Physiologen das Leberglycogen als das ausschliessliche Brennmaterial für die Leistungen des Thierkörpers angesehen. G. Bunge hat sich in seinem geistvollen Buche²⁾ mit dieser Frage eingehend beschäftigt. Er hat auf Grund des Calorienwerthes des Zuckers ausgerechnet, dass die Oxydation des „jederzeit in unseren Muskeln aufgespeicherten Glycogens“ ausgereicht haben würde, als Kraftquelle für die in dem Versuche von Fick und Wislicenus ziffermässig festgestellte Arbeitsleistung.

Ich habe dem Muskelglycogen nur einen untergeordneten Werth für die Arbeitsleistung des Thierkörpers eingeräumt, und ich stützte diese Ansicht darauf, dass der Glycogengehalt der Leber wie des Muskels von den Ernährungsbedingungen abhängig in weiten Grenzen schwankend ist. Bei Fетtnahrung z. B. sinkt der Glycogengehalt sehr bedeutend. Noch geringer wird er während einer Hungerperiode. Andererseits lehren Versuche, dass das Glycogen während des Hungerns nur sehr langsam abnimmt und erst nach einer vierzehntägigen Carenzzeit aus dem Muskel geschwunden ist. Selbst wenn ein Hund beim Beginn der Carenzzeit einen sehr hohen Gehalt von Muskel- und Leberglycogen gehabt hätte, könnte dieser für die Arbeitsleistung während der Hungerperiode, so sehr diese auch herabgedrückt ist, nicht ausreichen. Aber nach den Erfahrungen, die ich über die Abnahme des Muskelglycogens in Folge von tetanischer Reizung gemacht hatte, schien es mir doch geboten, über den Glycogenverbrauch während der Arbeit weitere Versuche anzustellen und wenn möglich das Verhältniss zwischen Arbeitsleistung und Glycogenumsetzung in einer oder der anderen Weise zu ermitteln. Für die mögliche Lösung dieser Aufgabe habe ich die Versuche angestellt, die ich in dieser Arbeit mittheilen will.

In jenen Versuchen, bei welchen sich das Glycogenverhältniss zwischen gereiztem und nicht gereiztem Muskel ergab, welches ich in der oben angeführten kleinen Tabelle mittheilte, waren entweder

1) E. Külz, Ueber den Einfluss angestrenzter Körperbewegung auf den Glycogengehalt der Leber. Pflüger's Archiv. Bd. XXIV.

2) G. Bunge, Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. 1894. 3. Auflage. S. 368.

der N. cruralis oder die Musculi vasti mittelst eines Dubois'schen Schlittenapparates gereizt worden. Die Reizung dauerte 10 bis 30 Minuten. Ich hatte mir nun gedacht, dass durch eine länger fortgesetzte Reizung eine weitere Glycogenabnahme stattfinden würde, und dass in dieser Weise annähernd festgestellt werden könnte, für welche Arbeitsleistung der Glycogenbestand des Muskels ausreiche. Die nächsten Versuche waren also ganz wie die früheren¹⁾ ausgeführt, nur wurde stets der frei präparirte N. cruralis, welcher abgeschnitten und mit einem isolirenden Reizträger armirt wurde, gereizt. Die Versuche wurden an durch Morphium anästhesirten Hunden ausgeführt. Zum Behufe der Blutentnahme wurde die V. crur. einer Seite präparirt, in einen grossen Seitenast nahe an dem Poupart'schen Bande eine mit einem Obturationsstabe versehene und mit einem Kautschukschlauche armirte Canüle in das Lumen der Cruralis eingeführt. Oberhalb der Einmündungsstelle dieser Vene, durch welche die Canüle in die V. crur. eingeführt war, wurde um diese letztere eine Fadenschlinge gelegt. So lange dieselbe lose war, circulirte der Blutstrom ungehindert. Behufs Auffangen des Blutes aus der V. crur. wurde die Schlinge zugeschnürt und der Obturationsstab herausgezogen. Das Blut strömte nun durch die Canüle frei aus. Durch diese Einrichtung war es erst ermöglicht, dass vor wie zwischen den beiden Aderlässen das Blut durch die V. crur. in normaler Weise strömte. Ober dem Knie wurde ein Kautschukband angelegt, um das aus dem Unterschenkel rückströmende Blut auszuschliessen. Das arterielle Blut wurde aus der Art. crur. der anderen Seite entnommen; nur in einzelnen Versuchen (und dann wurde es immer ausdrücklich bemerkt) entstammte das arterielle Blut der Carotis. Die Nervenreizung war keine übermässig starke und möglichst gleichmässig. Die beiden Blutarten wurden zum Schlusse der Reizungsperiode, während die Reizung noch fort dauerte, gesammelt. Die Enteiweissung des Blutes wurde zuweilen nach der Methode von Schmidt-Mülheim, in den meisten Fällen nach meiner Methode ausgeführt. Das erhaltene eingeeengte Filtrat war schwachgelb, gewöhnlich nicht ganz klar, und es musste ein- bis zweimal filtrirt werden. Mit Essigsäure und gelbem Blutlaugensalz entstand keine Trübung oder nur eine ganz minimale. Dagegen brachten Salzsäure und Jodkaliumquecksilber immer eine ganz beträchtliche

1) Centralblatt für Physiologie. 1894. 15 und 16.

Trübung hervor. Die Titrirung ging ganz gut von statten, niemals trat Biuretreaction ein. In Bezug auf das Sammeln des venösen Blutes möchte ich noch bemerken, dass ich, nachdem im ersten Versuche die Ausströmungsgeschwindigkeit eine überraschend grosse war, in den späteren Versuchen ein sehr enges Ausflussrohr anwendete, wodurch die Ausströmung beträchtlich verlangsamt wurde. Um das Gerinnen des Blutes in dem Sammelgefässe zu verhindern, gab ich in dasselbe 5 Cctm. einer 1^o/₆igen Lösung von citronensaurem Natron. Dr. E. Freund¹⁾ hat diese Lösung empfohlen, und ich habe sie in meinem Versuche vollkommen bewährt gefunden. Unmittelbar vor der Blutentnahme wurde diese Lösung auch in die Canüle eingespritzt, um etwa vorhandene Coagula zu lösen und auszuspülen.

Zum Behufe der Gewinnung des Glycogens wurden die Muskeln mit Aetzkali nach Külz behandelt. Erwähnen möchte ich hier, dass schon S. Weiss angiebt, er habe die Frochmuskeln zum Behufe der Glycogengewinnung in „siedendes Wasser geworfen, dem vorher etwas Kalilösung zugesetzt war und damit vollständig gekocht“. Die schmutzig braungelbe Flüssigkeit, welche die vollständig zerkochten Muskeln enthielt, wurde dann nach Brücke's Methode mit Salzsäure und Jodkaliumquecksilber weiter behandelt. Es wurde zuerst langsam so viel Säure hinzugefügt, bis die Flüssigkeit sehr stark sauer reagierte. Es hatten sich bei diesem Vorgange in dem Decocte grobe weisse Flocken in grosser Menge ausgeschieden. Nun wurde Jodkaliumquecksilber in kleinen Portionen zugesetzt, nach jedem Zusatz sehr lange mit dem Glasstab herumgerührt, die braune Flüssigkeit wurde lichter, die Flocken verschwanden allmählich und es bildete sich eine feine, in der ganzen Flüssigkeit gleichmässig vertheilte, krümmliche Ausscheidung. Von Zeit zu Zeit musste die Reaction geprüft werden, und wenn nöthig, wieder einige Tropfen Salzsäure hinzugefügt werden. Wenn der Process zu Ende war und sich durch Zusatz von Jodkaliumquecksilber an den Wänden des Gefässes keine weitere Ausscheidung bildete, hatte die ganze Flüssigkeit das Aussehen von Milch, die etwa durch einen Tropfen Kaffee leicht tingirt war und in welcher die Ausscheidung wie feines, sandiges gleichmässig vertheiltes Gerinnsel vorhanden war. Ich erwähne alle diese Details,

1) Wiener klin. Wochenschrift. 1891. No. 52. Sitzungsbericht der kais. Gesellschaft der Aerzte.

weil ich die Erfahrung gemacht hatte, dass bei dieser Ausführung der Methode die Filtration nahezu immer gut und rasch von Statten ging. Das Filtrat war hell oder schwach opalisirend, hatte einen leichten Stich ins Gelbliche. Doch geschah es zuweilen, dass das Filtrat von dem nach Vorschrift abgespritzten und mit Wasser, dem einige Tropfen der Reagentien zugefügt waren, verriebenen Niederschläge beim Einströmen in das ursprünglich klare Filtrat dasselbe milchig trübte, dass diese milchige Trübung allmählich dichter wurde und sich ein weisser Bodensatz bildete, ohne dass die darüber stehende Flüssigkeit weder durch langes Stehen noch durch wiederholtes Filtriren geklärt werden konnte. Andere Forscher, insbesondere Pflüger¹⁾ und Gulewitsch²⁾, haben diese Uebelstände längst beobachtet und Methoden vorgeschlagen zu deren Verhütung. Ich habe diese immerhin complicirten Methoden nicht angewendet, erstens weil in der grössten Mehrzahl meiner Versuche die Filtration ganz schön von Statten ging, und weil ich ferner beobachtet hatte, wie dies schon Pflüger angegeben hat, dass die Trübung und selbst der ausgeschiedene weisse Niederschlag bei Zuthat von grösseren Mengen Alkohol vollständig verschwand. Es wäre überdies bei meiner Methode der Glycogenbestimmung nicht von Belang gewesen, wenn mit dem durch Alkohol gefällten Glycogen etwas von jener die Trübung veranlassenden, in ihrer Wesenheit nicht gekannten Ausscheidung mit niedergerissen worden wäre. Ich bestimmte nämlich das Glycogen nicht gewichtanalytisch, sondern durch Umwandlung in Zucker. Diese Umwandlung geschah dadurch, dass ich den auf dem Filter zurückgebliebenen und lufttrocken gewordenen Niederschlag in ca. 20 Ccm. Wasser löste und nach Zusatz von 4 Ccm. 10%iger Salzsäure in einer zugeschmolzenen Glasröhre durch 6—8 Stunden im Papin'schen Topf erhitzte. Eine fremde Beimischung könnte selbstverständlich nicht in Zucker umgewandelt werden. Dass keine solche vorhanden war, dass sie vielmehr im Alkohol zurückgeblieben war, ist auch dadurch bewiesen, dass die aus der Röhre genomme Flüssigkeit vollständig wasserhell war und kein Atom eines ungelösten Körpers enthielt.

Ich habe fünf Versuche mit zweistündiger Dauer der Reizung angestellt; die Versuche wurden alle in gleicher Weise ausgeführt,

1) Pflüger's Archiv. Bd. LIII und LV.

2) Pflüger's Archiv. Bd. LV.

so dass von weiteren Details abgesehen werden kann, und ich theile nun nachstehend die gewonnenen Resultate mit.

Tabelle B.

Versuchs- nummer	Zuckergehalt in %		Glycogengehalt in %		Bemerkungen
	im arteriellen Blut	im venösen Blut	im nicht- gereizten Muskel	im gereizten Muskel	
I	0,176	0,174	0,477	0,370	60 Ccm. venöses Blut in 28"
II	0,258	0,210	0,396	0,055	60 " " " " 84"
III	0,163	0,127	0,414	0,090	77 " " " " 100"
IV	0,200	0,130	0,450	0,050	
V	0,194	0,164	0,181	0,054	60 " " " " 96"

In den drei letzten Versuchen wurden die Zuckeranalysen nach Alihn ausgeführt.

Die vorstehenden Versuche haben das Resultat ergeben:

1. Der Zuckergehalt des venösen Blutes ist in vier Versuchen von fünf wesentlich geringer als im arteriellen Blut. Die Differenz beträgt 15—35 %; nur im ersten Versuche ist der Zuckergehalt gleich, wahrscheinlich darum, weil in diesem in Folge von Anwendung einer weiten Ausflussröhre das Blut rasch ausströmte. In den vier anderen Versuchen war durch ein engeres Ausflussrohr das Ausströmen wesentlich verlangsamt, das ausgeströmte Blut hatte länger im Organ verweilt und in demselben war daher eine Zuckerabnahme nachzuweisen.

2. Die Glycogenabnahme im gereizten Muskel ist constant. Sie ist nur im ersten Versuch eine mässige, in den vier anderen dagegen sehr beträchtlich, was darauf hinzuweisen scheint, dass mit der Dauer der Reizung ein grösserer Glycogenverbrauch stattgefunden hatte. Doch war niemals das Glycogen vollständig geschwunden und es war durch diese Versuche noch kein Anhaltspunkt gegeben für die Beantwortung der Frage, für wie lange oder resp. für welche Arbeitsleistung das Glycogen ausreiche. Bei allen angestellten Versuchen waren die Extremitäten fest an den Operationstisch gebunden. Nur in einem Versuche war der Unterschenkel des gereizten Beines frei, und derselbe wurde bei jeder Contraction zu sehr beträchtlicher Höhe (nach oberflächlicher Messung 15 bis 20 Cm. hoch) gehoben. Diese mit jeder Contraction einhergehende Arbeitsleistung legte den Gedanken nahe, die Arbeitsleistung des Muskels zu messen und dadurch die feste Basis zu gewinnen, um in das Verhältniss zwischen dem quantitativ festgestellten Glycogen-

verbrauch und der in Kg. M. gemessenen Arbeitsleistung Einsicht zu gewinnen.

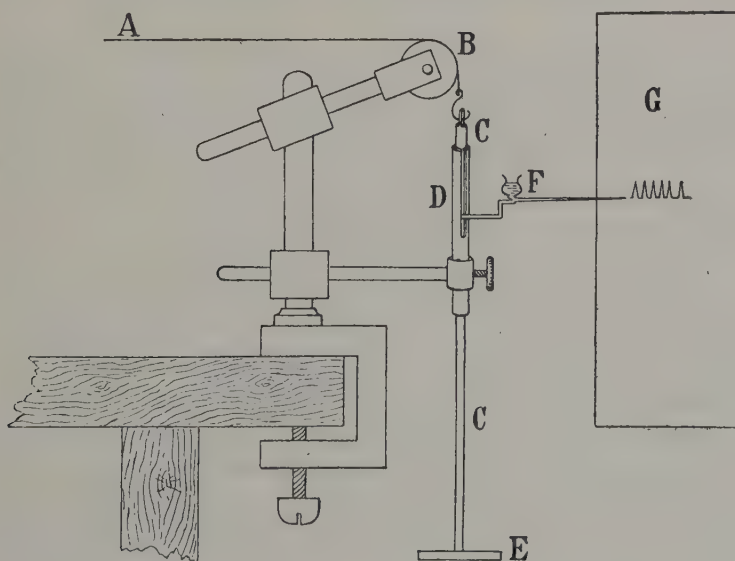
Bei diesen für eine so bedeutungsvolle Frage nicht unwichtigen und zum ersten Mal am lebenden Thier in Angriff genommenen Versuchen war es erforderlich, jeden Act des Versuches mit äusserster Sorgfalt auszuführen, und diese wurde in erster Reihe der Reizung der Cruralnerven zugewendet. In allen früheren Versuchen wurde mittelst der Hand das Eintauchen und Zurückziehen des Plattenpaares der Elemente in die Chromsäurelösung besorgt und dadurch der primäre Strom geschlossen und geöffnet. Bei dieser etwas primitiven Versuchsanordnung waren die Reizdauer, die Intervalle zwischen den Reizen und die Stromstärke nicht absolut gleich. Es schien nun wünschenswerth, für unsere nächsten Versuche diese Momente constant zu machen, und es wurde daher folgende Versuchsanordnung getroffen: Die Reizung wurde wieder mit kurz dauernden tetanisirenden Strömen vorgenommen. Nur besorgt jetzt eine elektrische Contactvorrichtung das regelmässige Oeffnen und Schliessen des primären Stromes eines Schlittenapparates. Es wurde nämlich zunächst durch eine an einer Uhr angebrachte Contactvorrichtung ein constanter Strom alle 2 Secunden für eine gleiche und ganz kurze Zeit geschlossen und wieder geöffnet. In diesen Strom war ein Elektromagnet eingeschaltet, dessen Anker durch Drähte, die in zwei Quecksilbernäpfchen eintauchten, den primären Strom, welcher zum Schlitteninductorium führte, ebenfalls alle 2 Secunden schloss und öffnete. Da für den primären Strom Danielelemente in Verwendung kamen, war die Stromstärke bei gleichem Rollenabstande gleich erhalten. Die Elektroden, mit denen der Nerv armirt war, standen wie gewöhnlich mit der secundären Spirale des Schlitteninductoriums in Verbindung.

Die Reizdauer war eine so kurze, dass die Muskelzuckung einer solchen nahezu gleichkam, wie sie durch einzelne Inductionsschläge erzeugt wird, d. h. der Muskel befand sich während jener Reizung nur sehr kurze Zeit im Zustande des Tetanus. Ich habe diese Reizmethode vorgezogen, weil ich mich überzeugt hatte, dass bei Reizung mit Inductionsöffnungsschlägen die Muskelcontraction eine viel geringere war als bei kurzdauerndem Tetanus, und dass selbstverständlich auch die Arbeitsleistung eine viel geringere war als beim Tetanisiren, wo sich die vielen Einzelzuckungen zu einer grossen und wirkungsvollen Contraction summiren, was für meine

Zwecke, eine möglichst grosse Arbeitsleistung der Muskeln zu erzielen, entsprechend war.

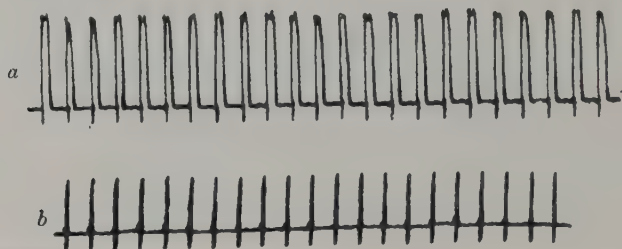
Da es mir zunächst darauf ankam, die Beziehung zwischen Arbeitsleistung und bestimmten chemischen Vorgängen zu ermitteln, wählte ich einen kräftigen Muskel, und zwar in allen meinen Versuchen den vom Cruralnerven innervierten Quadriceps femoris, um die Arbeitsleistung desselben während der Reizperiode genau festzustellen. Es geschah dies mittelst einer Vorrichtung, die durch die hier beigegebene Zeichnung klagemacht wird.

Durch die unterhalb der Patella abgeschnittene und auf einer grossen Strecke freigelegte Sehne des Quadriceps wurde ein Faden



(A) durchgezogen, der über eine Rolle (B) lief. Der Faden war mittelst eines Hakens mit einem Metallstabe (C) in Verbindung, der durch eine Metallhülse (D) eine Führung bekam. Die Rolle und die Hülse waren durch ein Gestell am Tischrande befestigt. Der Metallstab endigte in eine Platte (E), auf welche die mit einem Schlitz versehenen Bleigewichte gelegt wurden. In der Hülse (D) befand sich ein Schlitz, aus welchem ein mit dem Stabe (C) verbundener rechtwinklig gebogener Stift hervorragte, welcher zur Aufnahme des mit Tinte gefüllten Schreibers (F) diente, der auf der Trommel (G) des Kymographions das Myogramm verzeichnete.

Beifolgend gebe ich die photographische Abbildung je eines kleinen Stückes eines Myogramms, und zwar stellt *a* die Hebungen mittelst tetanisirender Reizungen und *b* die Hebungen mittelst Inductionsschlägen dar.



Nach Vollendung des Versuches wurde die Grösse des gehobenen Gewichtes notirt, es wurden die im Myogramm verzeichneten Hebungen gezählt, die Höhe derselben gemessen und dadurch die gesammte Hubhöhe festgestellt. Das Product aus dem gehobenen Gewicht und der Höhe, bis zu welcher dasselbe emporgehoben wurde, gab die Arbeitsleistung in Kg. M.

Bei dieser Versuchsanordnung ist das gehobene Gewicht wieder herabgefallen. Es wurde keine äussere Arbeit geleistet oder wie Fick¹⁾ sich ausdrückt: „Der Muskel hat gar keine mechanische Veränderung ausserhalb hervorgebracht.“ Fick wollte in seiner grundlegenden Arbeit eine Methode angeben, durch welche auch für Muskelleistungen der Nachweis erbracht werden könnte, dass Verbrennungswärme gleich sei mechanischer Arbeitsleistung + freier Wärme oder, wie wir es heute ausdrücken würden, dass chemische Energie sich in mechanische Energie und in Wärme umgesetzt hat. Der Stoffumsatz sollte ermittelt werden durch die im Muskel freigewordene Wärme. Diese musste also gemessen werden: 1. wenn das gehobene Gewicht wieder herabfiel, und 2. wenn das gehobene Gewicht auf der Höhe, bis zu welcher es gehoben wurde, verharrete. Aus der Differenz der nach den beiden Methoden erhaltenen Erwärmung des Muskels wurde annähernd berechnet, wieviel von der Gesamtwärme auf innere Erwärmung des Muskels und wieviel auf die in Wärme umgewandelte Arbeitsleistung zu beziehen sei.

1) A. Fick, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Erhaltung der Kraft bei der Muskelzusammenziehung. Untersuchungen aus dem phys. Laboratorium der Züricher Hochschule. 1869. Wiederabgedruckt in Myothermische Untersuchungen. 1889.

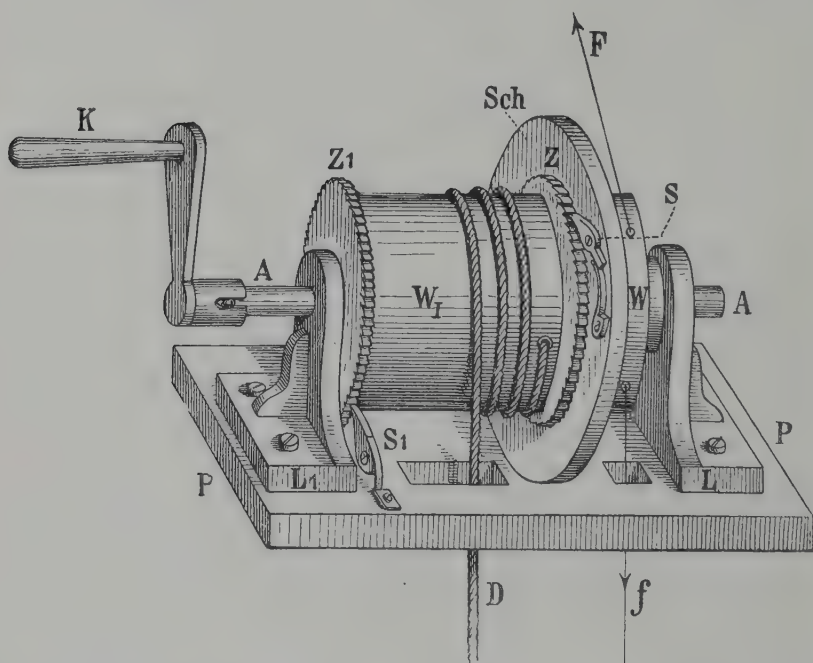
Um das Gewicht am Herabfallen zu hindern, und um im Stände zu sein, die Hubhöhen, die bei den auf einander folgenden Reizungen entstehen, zu summiren, hat Fick in ingeniöser Weise seinen Arbeits-sammler construirt. Fick führte hintereinander Muskelzuckungen aus, a) bei welchen das gehobene Gewicht wieder herabsank und b) solche, bei welchen das gehobene Gewicht mittelst des Arbeits-sammlers festgehalten wurde. Er nannte die letzteren „Versuche mit Arbeit“, die ersteren „Versuche ohne Arbeit“. Dieser Ausdruck hat offenbar die durch Fick's Darstellung gar nicht begründete Anschauung erzeugt, dass beim Heben und Herabfallen eines Gewichtes gar keine Arbeit im physikalischen Sinne geleistet worden sei, und dass also jene Arbeit gar nicht als mechanische Arbeitsleistung gemessen werden könnte. Dass Fick diese Anschauung nicht theilte, geht schon daraus hervor, dass er sagt, wenn man das gehobene Gewicht vom Muskel abtrennen würde, im Augenblicke, wo es die Geschwindigkeit Null hat und es auf eine starre Metallplatte fallen liesse, „muss es in der Platte eine der Arbeit (Gewicht $\times$ Hubhöhe) äquivalente Wärmemenge frei machen. Gerade diese Wärmemenge macht es aber bei der Versuchsweise sub 1) im Muskel selbst frei.“ Es hat sich die durch Contraction geleistete mechanische Arbeit in eine dieser Arbeit entsprechende Wärmemenge umgesetzt, die sich beim Herabfallen im Muskel anhäufte¹⁾. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass bei meiner Versuchsanordnung die Arbeitsleistung des Muskels aus dem Producte des gehobenen Gewichtes und der Hubhöhe gemessen werden kann. Da ich das Verhältniss dieser Arbeitsleistung des Muskels zu dem durch die Analyse ermittelten Verbräuche eines bestimmten Stoffes bzw. einer bestimmten chemischen Energie feststellen wollte, war es ganz gleichgiltig, was aus der geleisteten mechanischen Arbeit geworden ist, ob sie sich in Wärme umgesetzt hat oder nicht. Um aber dem Einwurfe zu begegnen, dass die in Wärme umgesetzte Arbeit nicht als mechanische Arbeit gemessen werden könne, habe ich nach dem Principe des Fick'schen Arbeits-sammlers einen Apparat construiren lassen²⁾, mit dessen Hülfe das Gewicht gehoben und auf seiner jeweiligen Höhe erhalten wird, bis es durch eine neue Reizung weiter emporgehoben wird und es

1) Siehe Anmerkung am Schluss.

2) Hr. Castagna, Mechaniker des Wiener physiologischen Instituts, hat diesen Apparat in ausgezeichneter Weise ausgeführt.

schliesslich möglich ist, diese Hubhöhen zu summiren und die gesammte Hubhöhe festzustellen, ohne dass das Gewicht niedersinkt. In nachfolgender Zeichnung ist dieser Apparat dargestellt.

Der Apparat besteht aus einer Walze (W_1), die fest mit einer Axe (A A) verbunden ist, welche in zwei Lagern ($L L_1$) läuft und einer zweiten Walze (W), welche frei beweglich auf der gleichen Axe angebracht ist. Letztere steht durch einen an dieselbe geknüpften Faden (F) einerseits mit der Sehne des Muskels in Verbindung, andererseits geht von derselben Walze ein zweiter Faden



(f) ab, an dem das Gewicht in Form einer Büchse, die je nach Bedarf mit Bleischrot gefüllt wird, angehängt ist. Diese bewegliche Walze hat die gleiche Function, wie das Rähmchen des menschlichen Arbeitssammlers; sie wirkt als zweiarmiger Hebel, dessen einer Arm mit dem Muskel in Verbindung steht, während der andere das Belastungsgewicht trägt, welches den erschlaferten Muskel belastet. Auf der Walze (W_1) wird das zu hebende Gewicht in Form einer Darmsaite aufgerollt. Um dies zu bewerkstelligen, ist an dem der beweglichen Walze (W) zugewendeten Ende derselben ein Zahn (Z). In die Zähne desselben greift ein Sperr-

haken (S), welcher an einer mit der beweglichen Walze verbundenen Scheibe (Sch) befestigt und so gestellt ist, dass sie, wenn die letztere in Folge der Muskelcontraction gedreht wird, auch zugleich die feste Walze mitnimmt und so die Darmsaite mit dem daran hängenden Gewicht aufgerollt wird. Das Zurückrollen der festen Walze, bezw. die Abwicklung der Darmsaite wird durch eine zweite Sperrvorrichtung verhütet. Diese Sperrvorrichtung besteht aus dem am anderen Ende der Walze befindlichen Zahnrade (Z_1), in welches ein zweiter Sperrhaken (S_1) eingreift und die Bewegung der festen Walze nur nach einer Richtung gestattet. So wird mit jeder Muskelverkürzung das kleine Gewicht, resp. die Schrotbüchse und zugleich das an der Darmsaite hängende Gewicht, gehoben. Bei der Erschlaffung sinkt das erste wieder auf seinen alten Stand herab und bringt den Muskel in seine frühere Spannung, während das an der Darmsaite befestigte Gewicht, auf der Höhe, zu welcher es emporgehoben wurde, verharret.

Der Versuch wird nun in folgender Weise ausgeführt. Es werden die beiden Sperrhaken mittelst Schrauben von den Zahnradern entfernt und vermittelst der Kurbel (K) wird die Darmsaite so lang abgewickelt, dass die am Ende derselben befindliche, die Gewichte tragende Metallplatte den Boden erreicht, dann werden mittelst derselben in anderer Richtung gedrehten Schrauben die Sperrhaken wieder eingefügt und die Kurbel abgenommen. Auf die Platte werden die entsprechenden Gewichte gelegt und die Reizung begonnen. Da der Apparat auf einem Gestell ruht, welches über 1,5 Mtr. hoch ist, so muss das Thier entsprechend hoch gelagert werden. Wenn das Gewicht bis zur Höhe von 1,5 Mtr. hoch gehoben ist, wird die Reizung unterbrochen und die früher geschilderte Procedur wieder aufgenommen. Der ganze Apparat ruht auf einer starken messingenen Grundplatte (P), die auf einem hohen Holzgestell aufgeschraubt ist.

Da in meinen Versuchen während 1—1½ Stunden alle 2 Sekunden gereizt wurde, war es schwer thunlich, kurz vor jeder Reizung vermittelst Abhebens der Sperrvorrichtung (S_1) die Spannung des Muskels durch das herabsinkende grosse Gewicht mitzuerzeugen, wie dies Fick bei seinen Versuchen mit Arbeit gethan hat. Ich musste darum, um eine solche Spannung des Muskels zu bewirken, dass bei der Contraction eine genügende Verkürzung resp. Hubhöhe erzielt werde, die Belastung des an der beweglichen Welle befindlichen Fadens entsprechend erhöhen. Man könnte, was ich

bei späteren Versuchen zu thun beabsichtige, das Abheben der Sperrvorrichtung vor der Reizung durch eine automatisch wirkende Vorrichtung besorgen lassen. Es würde dann möglich sein, die Belastung der beweglichen Welle auf ein Minimum zu reduciren.

Ich lasse jetzt die mit diesen Apparaten ausgeführten Versuche folgen.

Versuch I.

Das Thier ist 20,5 Kg. schwer. Es wurden 2029 Reizungen ausgeführt. Die jeweilige Hubhöhe betrug 1 Cm. Das gehobene Gewicht war 1,21 Kg. Die geleistete Arbeit betrug also 24,5 Kg. M.

Quinquaud¹⁾ hat angegeben, dass er in zwei Experimenten, bei welchen er durch $\frac{3}{4}$ Stunden (zwei Reizungen pro Secunde) die Muskeln des Schenkels eines Hundes durch einen Inductionsstrom reizte, das Venenblut in dem gereizten Schenkel bedeutend zuckerärmer fand als in dem nicht gereizten. In einem Versuche war der Zuckergehalt des Venenblutes der gereizten Seite 0,07, der nicht gereizten Seite 0,12, bei dem zweiten Thiere war der Zuckergehalt des Venenblutes der gereizten Seite 0,075, der nicht gereizten 0,115. Ich habe in diesem Versuche gleichfalls das Venenblut der beiden Seiten gesammelt und erhielt folgende Resultate:

- a) Gereizte Seite 50 Ccm. in 82'', Zuckergehalt 0,172 ‰,
- b) Nicht gereizte 50 " " 170'', " " 0,160 "

Dieser Versuch stimmt nicht mit den Ergebnissen von Quinquaud. Der geringere Zuckergehalt der nicht gereizten Seite ist wahrscheinlich durch das viel langsamere Ausströmen des Blutes veranlasst worden.

Glycogengehalt.

- a) Nicht gereizte Seite . . . 0,531 ‰,
- b) Gereizte " . . . 0,018 "

Der Muskel (Quadriceps) wog nach Entfernung von Fett und Sehnen 313 Grm. Es wurden also während der Reizung verbraucht 1,606 Grm. Glycogen.

1) Quinquaud, Expériences sur la contraction musculaire et la chaleur animale. C. r. de la Société de Biologie. Vol. 38. 1886.

Versuch II.

Thier 15,5 Kg., die Hubhöhe wechselt, die einzelnen Hubhöhen werden auf den Curventafeln genau gemessen und addirt. Die gesammte Hubhöhe beträgt 45,3 Mtr. Gehoben wurden 1,63 Kg., also geleistete Arbeit 73,8 Kg. M.

Zuckergehalt.

- | | |
|----------------------------|----------|
| a) Carotisblut | 0,248 ‰, |
| b) Vena cruralis | 0,234 „ |

es waren 78 Ccm. in 48“ gesammelt.

Glycogengehalt.

- | | |
|-----------------------------------|----------|
| a) Nicht gereizte Seite | 0,558 ‰, |
| b) Gereizte „ | 0,124 „ |

Muskelgewicht 160 Grm., also während der Reizung verbraucht 0,694 Grm.

Versuch III.

Thier 16,5 Kg. Zuckungen gleichmässig. Das Gewicht wurde 2266 Mal gehoben. Es wurden Anfangs 1,08, später 2,18 Kg. gehoben. Die gesammte Arbeitsleistung betrug 50,6 Kg. M. Das arterielle Blut wurde wieder aus der Carotis genommen, das Venenblut floss sehr rasch, es wurden 70 Ccm. in 40“ gesammelt.

Zuckergehalt.

- | | |
|----------------------------|----------|
| a) Carotis | 0,140 ‰, |
| b) Vena cruralis | 0,139 „ |

Glycogengehalt.

- | | |
|-----------------------------------|----------|
| a) Nicht gereizte Seite | 0,508 ‰, |
| b) Gereizte „ | 0,196 „ |

Das Muskelgewicht war 190 Grm., der Gesamt-Glycogenverbrauch am gereizten Muskel betrug 0,592 Grm.

Versuch IV.

Thier 15 Kg. Der Nerv wurde durch Inductionsöffnungsströme gereizt. Die höchste Hebung betrug 1 Cm., zumeist war die Hubhöhe 7—8 Mm., auch oft darunter. Das Blut aus der Vena cruralis und der Arteria cruralis der anderen Seite wurde, nachdem die Reizung 1 $\frac{3}{4}$ Stunden gedauert hatte, wie immer während derselben gesammelt, dann die Reizung noch 20 Minuten

fortgesetzt. Es war durch die Blutentnahme kein Unterschied in der Hubhöhe eingetreten. Gehoben wurden zuerst 2 Kg., später 1,54 Kg. Summe der geleisteten Arbeit 41,5 Kg. M. Vom arteriellen Blute flossen 55 Ccm. in 12", vom Venenblut 64 Ccm. in 160".

Zuckergehalt.

- a) Arteriellcs Blut 0,283 ‰,
- b) Venöses Blut 0,250 "

Glycogengehalt.

- a) Im nicht gereizten Muskel . . . 0,250 ‰,
- b) " gereizten " Spuren.

Das Muskelgewicht betrug 100 Grm. Der Gesamt-Glycogenverbrauch war 0,250 Grm.

Versuch V.

Thier 14,5 Kg., war jung, hatte noch Milchzähne. Im Anfange des Versuches wurden Inductionsöffnungsschläge als Reiz verwendet. Die Hebungen sind minimal, etwa 2,5—3 Mm. Es wurde daher bald mit kurz dauernden tetanisirenden Strömen gereizt, die Hubhöhe betrug 1,6—1,7 Cm. Die Zuckungen ziemlich gleichmässig. Das gehobene Gewicht war 1,965 Kg., die Hubhöhe 20,7 Mtr., also geleistete Arbeit 40,6 Kg. M.

Es wurden gesammelt: arterielles Blut 55 Ccm. in 14", venöses Blut 66 Ccm. in 68".

Zuckergehalt.

- a) Arteriellcs Blut 0,247 ‰,
- b) Venöses Blut 0,273 "

Abermals die eigenthümliche Erscheinung, dass das Venenblut zuckerreicher ist.

Glycogengehalt.

- a) Nicht gereizte Seite 0,388 ‰,
- b) Gereizte Seite 0,190 "

Muskelgewicht 104 Grm., Glycogenverbrauch 0,206 Grm.

Versuche mit dem Arbeitssammler.

Versuch I.

Thier 15 Kg. Die Reizung wurde mit 130 Mm. Rollendistanz angefangen, allmählich wurde bis auf 190 Mm. angestiegen. Das aufgelegte Gewicht betrug 2,6 Kg. Innerhalb 8 Minuten

wurde dieses Gewicht auf 1,5 Mtr. gehoben, wenn die Schrotbüchse, die den Muskel spannt, genügend belastet ist. Das Gewicht der Büchse sammt Schrot betrug 0,8 Kg. Die Gewichte wurden 8 Mal 1,5 Mtr. hochgehoben, die geleistete Arbeit war 31,2 Kg. M. Die gehobene und wieder niedergefallene Schrotbüchse repräsentirt 9,6 Kg. M. (physiologische Arbeit).

Glycogen.

a) Im nicht gereizten Muskel . . 0,279 ‰,

b) „ gereizten „ . . 0,121 „

Das Gewicht des Muskels war 135 Grm. Es waren also verbraucht 0,213 Grm. Glycogen.

Versuch II.

Hund 12 Kg. Rollendistanz 110 Mm., bleibt unverändert während des ganzen Versuches. Es wurden gehoben 2,6 Kg. Zum Heben bis auf die Höhe von 1,5 Mtr. brauchte es Anfangs 10 Minuten, also Hubhöhe bei jeder Reizung 0,5 Cm. Nach fünf Hebungen tritt schon etwas Ermüdung ein. Die Dauer der Erhebung auf 1½ Mtr. beträgt 12 Minuten. Bei der siebenten Hebung ist die Erhebungszeit 17 Minuten, bei der achten tritt wiederholt Stillstand auf. Der grösste Theil der Gewichte wird abgenommen. Es kann aber bei der neunten Hebung auch ½ Kg. kaum mehr emporgehoben werden, die Contractionen sind minimal. Summe der geleisteten Arbeit 29,2 Kg. M. Schrotbüchse wog 0,575 Kg., bei der letzten Erhebung wurde das Gewicht derselben erhöht, ohne wesentlichen Einfluss auf die Contractionen. Geleistete Arbeit 7,2 Kg. M.

Glycogen.

a) Im nicht gereizten Muskel . . 0,102 ‰,

a) „ gereizten „ . . 0,054 „

Das Gewicht des Muskels beträgt 132 Grm., es wurde also während der Reizungsdauer verbraucht 0,063 Grm. Glycogen.

Versuch III.

Thier kolossal, 25—26 Kg. Versuch geht sehr schön gleichmässig von statten. Es werden 2,6 Kg. 12 Mal auf je 1,5 Mtr. gehoben. Zur jedesmaligen Hebung auf diese Höhe braucht es 6½—7 Minuten. Summe der geleisteten Arbeit 46,8 Kg. M. Schrotbüchse mit Schrot 0,588 Kg., durch dieselbe geleistete Arbeit 10,58 Kg. M.

Glycogen.

- a) Im nicht gereizten Muskel . . 0,290 ‰,
 b) „ gereizten „ . . 0,032 „

Gewicht des Muskels 458 Grm.: es wurden während der Reizung verbraucht 1,180 Grm.

Versuch IV.

Thier 11 Kg. Dasselbe hat durch 5 Tage vor dem Versuche täglich je 500 Grm. Fleisch und 50 Grm. Zucker als Nahrung erhalten. Der Muskel vermag nur 1,74 Kg. zu heben. Die Zeit innerhalb welcher diese Gewichte $1\frac{1}{2}$ Mtr. hoch gehoben werden, wechselt von 10—19 Minuten. Im Anfang kann man die Hubhöhe steigern, wenn der Reiz verstärkt wird. Die Rollendistanz wird langsam von 120 auf 80 Mm. geändert. Aber allmählich ist die Reizsteigerung nutzlos und bei der neunten Hebung bleibt bei der Höhe von 0,62 Mtr. die Wirkung aus. Die geleistete Arbeit beträgt 24,5 Kg. M., die Schrotbüchse ist 0,77 Kg. schwer, giebt 10,7 Kg. M. Arbeit. In diesem Versuche wurde während der Reizung Blut entnommen und zwar:

- a) Carotisblut 54 Ccm. in 14“,
 b) Aus der Vena cruralis 52 „ „ 50“.

Das Blut fließt sehr rasch.

Zuckergehalt.

- a) Carotis 0,156 ‰
 b) Vena cruralis 0,174 „

Glycogen.

- a) Im nicht gereizten Muskel . . 0,900 ‰
 b) „ gereizten „ . . 0,514 „

Der ungewöhnlich bedeutende Glycogengehalt ist zweifellos auf die vorangegangene Zuckerfütterung als Ursache zu beziehen.

Das Gewicht des Muskels beträgt 165 Grm., es waren während der Reizung verbraucht 0,637 Grm. Glycogen.

Versuch V.

Thier 22 Kg., kräftiger Bulldog. Hebung geht sehr gut von statten. Bei constantem Rollenabstand von 120 Mm. werden 2,612 Kg. in je 3 Minuten 1,5 Mtr. hoch gehoben. Die Hubhöhe war also fast 1,5 Cm. und war noch bei der 16. Hebung unverändert. Summe der geleisteten Arbeit 60,5 Kg. M. Durch

die Schrotbüchse 17,3 Kg. M. Es wurde Blut entnommen, und zwar aus der Carotis 49 Ccm. in 6'', aus der Vena cruralis 55 Ccm. in 68''.

Zuckergehalt.

a) Carotis	0,165 %
b) Vena cruralis	0,169 „

Glycogen.

a) Im nicht gereizten Muskel .	0,561 %
b) „ gereizten „ .	0,126 „

Das Gewicht des Muskels war 280 Grm., es waren verbraucht 1,218 Grm. Glycogen.

Versuch VI.

Thier 17 Kg., die Arbeit geht sehr schön von statten. Es wurden gehoben 1,75 Kg. 15 mal auf 1,5 Mtr. in je 5 Minuten. Das Blut wurde während der 16. Hebung entnommen, und zwar aus der Arteria cruralis 55 Ccm. in 40'', aus der Vena cruralis 52 Ccm. in 50''.

Zuckergehalt.

a) Arteria cruralis	0,323 %
b) Vena cruralis	0,320 „

Glycogengehalt.

a) Im nicht gereizten Muskel .	0,453 %
b) „ gereizten „ .	0,090 „

Die Summe der geleisteten Arbeit betrug 42 Kg. M. und mittelst Schrotbüchse 18,7 Kg. M. Das Muskelgewicht war 210 Grm., also während der Gesamtreizung verbraucht 0,762 Grm. Glycogen.

In nachstehender Tabelle (S. 384) sind alle gefundenen Resultate enthalten. Die Tabelle bedarf keiner weiteren Erläuterung; nur will ich bemerken, dass in der 3. Columne in den Versuchen mit dem Arbeitssammler die Ziffer, welche die geleistete Arbeit ausdrückt, summirt ist aus jener Arbeit, welche durch das gehobene Gewicht geleistet wurde, und aus jener Arbeit, welche durch die gehobene und wieder niedergefallene Schrotbüchse geleistet wurde. In der vorletzten Columne wurden für den Arbeitswerth des verbrauchten Glycogens 4 Calorien per Gramm und dementsprechend 1700 Kg. M. Arbeitsleistung zu Grunde gelegt. Die letzte Columne endlich giebt das Verhältniss der geleisteten Arbeit zu der im Glycogen enthaltenen potentiellen Energie voraus-

Tabelle C.

Versuchs- nummer	Thier- gewicht in Kg.	Geliste- te Arbeit in Kg. M.	Zuckergehalt in %		Glycogengehalt in %		Gewicht des gereizten Muskels in grm.	Glycogen- verbrauch in grm.	Arbeitswerth des verbrauchten Glycogens in Kg. M.	Verhältniss der geleisteten Arbeit zum Arbeitswerth in %
			im arteriellen Blut	im venösen Blut	im nicht gereizten Muskel	im gereizten Muskel				
I	20,5	24,5	—	—	0,531	0,018	313	1,606	2730	0,9
II	15,5	73,8	0,248	0,234	0,558	0,124	160	0,694	1179	6,3
III	16,5	50,6	0,140	0,139	0,508	0,196	190	0,592	1008	5,0
IV	15,0	41,5	0,283	0,250	0,250	Spuren	100	0,250	425	9,7
V	14,5.	40,6	0,247	0,273	0,388	0,190	104	0,206	350	11,6
Versuche mit Arbeitssammler.										
I	15,0	40,8	—	—	0,279	0,121	135	0,213	362	11,3
II	12,0	36,4	—	—	0,102	0,054	132	0,063	107	34,0
III	25,0	57,4	—	—	0,290	0,032	458	1,180	2006	2,8
IV	11,0	35,2	0,156	0,174	0,900	0,514	165	0,637	1083	3,2
V	22,0	77,8	0,165	0,169	0,561	0,126	280	1,218	2070	3,7
VI	17,0	60,7	0,323	0,320	0,453	0,090	210	0,762	1295	4,7

gesetzt, dass diese Arbeitsleistung auf Kosten der im verbrauchten Glycogen enthaltenen Spannkraft stattgefunden hat.

Aus unseren Versuchen ergibt sich folgendes:

1. Der Glycogenverbrauch in dem gereizten Muskel schwankt mit Rücksicht auf die von diesem Muskel geleistete Arbeit in den weitesten Grenzen. Wir finden z. B. den höchsten Glycogenverbrauch von 1,6 Grm. bei der niedersten Arbeitsleistung von 24,5 Kg. M. Bei einer Arbeitsleistung von ungefähr 74 Kg. M. (Versuch II) ist der Glycogenverbrauch 0,694 Grm., bei ungefähr gleicher Arbeitsleistung (Versuch V mit Arbeitssammler) ist der Glycogenverbrauch fast doppelt so gross: 1,218 Grm. Bei der Arbeitsleistung von 36,4 Kg. M. (Versuch II mit Arbeitssammler) ist der Glycogenverbrauch 0,063 Grm., bei der nahezu gleichen Arbeitsleistung von 35,2 Kg. M. (Versuch IV derselben Reihe) beträgt der Glycogenverbrauch 0,637 Grm., und ein nur mässig höherer Glycogenverbrauch 0,762 Grm. ist in dem Versuch VI derselben Reihe bei der Arbeitsleistung von 60,7 Kg. M.

2. Die meisten Versuche weisen einen sehr bedeutenden Glycogenverbrauch nach. Wenn die Arbeitsleistung auf Kosten des Glycogenverbrauches stattgehabt hätte, wäre dadurch bis zur Evidenz erwiesen, dass das im Körper angehäuften Glycogen auch nicht für einen kleinen Bruchtheil der mechanischen Arbeitsleistung des Thierkörpers ausreichte. Analysiren wir zu diesem Zwecke einen und den anderen Versuch. Im Versuch I (ohne Arbeitssammler) hat das 20,5 Kg. schwere Thier 24,5 Kg. M. Arbeit geleistet und 1,6 Grm. Glycogen verbraucht. Das Muskelgewicht dieses Thieres beträgt 8 Kg. Der Glycogengehalt der nicht gereizten Seite war 0,531 %. Nun sind zwar nicht alle Muskelpartien an Glycogengehalt gleich, manche Muskeln haben einen höheren Glycogengehalt als andere. Nehmen wir an, dass die Gesamtmuskulatur im Durchschnitt 0,8 % Glycogen enthält, was gewiss weit jenseits des Maximums ist. Die Gesamtmuskulatur dieses Hundes würde also 64 Grm. Glycogen betragen. Mit diesen 64 Grm. könnten 980 Kg. M. Arbeit geleistet werden. Es ist dies ein verschwindend kleiner Bruchtheil von jener Arbeit, welche dieses Thier auch ohne angestrenzte äussere Arbeit im Laufe eines Tages leistet. Nehmen wir ferner beispielsweise Versuch VI mit Arbeitssammler. Das Thier, 17 Kg. schwer, hat 60,7 Kg. M. Arbeit geleistet und verbraucht 0,762 Grm. Glycogen. Der Muskelbestand dieses Thieres ist 6,8 Kg. Nehmen wir abermals an, der Gly-

cogengehalt betrage 0,8 %, die Gesamtmuskulatur würde also 54,4 Grm. betragen. Wenn für die Arbeitsleistung von 60,7 Kg. M. 0,762 Grm. Glycogen verbraucht würden, könnten mit dem Gesamtbestande von 54,4 Grm. 433 Kg. M. Arbeit geleistet werden. Noch ungünstiger würde sich das Verhältniss gestalten, wenn das Heben der Schrotbüchse mit 18,7 Kg. M. von der Arbeit in Abzug gebracht und nur das Heben des nicht zurückfallenden Gewichtes mit 42 Kg. M. als Arbeitsleistung in Rechnung gebracht wird. Es liegt zwar auf der Hand, dass der Glycogenumsatz, wenn er das ausschliessliche Arbeitsmaterial bildet, nicht bloss die mechanische Arbeit geleistet hat, dass vielmehr auch die innere moleculäre Arbeit, die Wärmebildung, auf seine Kosten stattgefunden hat. Aber dies würde in dem dargelegten Verhältnisse nichts ändern. Wir hätten uns dann nur so auszudrücken, dass der grosse Glycogenverbrauch, der für verhältnissmässig kleine Muskelaaction, i. e. mechanische Arbeitsleistung und Wärmebildung, in Anspruch genommen wird, unmöglich für die Lebensarbeit des Muskels, die gleichfalls aus zwei Factoren besteht, der äusseren und der inneren Arbeit, hinreichen könnte.

3. Es überrascht uns aber auch noch ein anderes durch die Versuche festgestelltes Ergebniss, wenn wir den Glycogenumsatz als Kraftquelle für die Arbeitsleistung des Muskels ansehen. Die in dem Glycogen zugeführte Spannkraft können wir in runder Zahl = 4 Calorien für 1 Grm. ansetzen. Auf Grundlage des mechanischen Wärmeäquivalentes von 425 Kg. M. = 1 Calorie habe ich den in dem umgesetzten Glycogen zugeführten Energievorrath für mechanische Arbeitsleistung, d. h. den mechanischen Arbeitswerth des verbrauchten Glycogens, berechnet. Wird nun das Verhältniss der wirklich geleisteten Arbeit zu dem Arbeitswerth des verbrauchten Glycogens ins Auge gefasst, so stellt es sich heraus, dass von meinen elf Versuchen sechs Mal nicht 5 % des zugeführten Energiewerthes in mechanische Arbeit umgesetzt wurden, dass in drei Versuchen ungefähr 10 % jenes Energievorrathes verworthen wurden und nur einmal, bei ganz minimalem Glycogenbestand des nicht gereizten Muskels, ungefähr 34 % vom Energievorrath in Anspruch genommen wurden. Fick¹⁾ hat in seinen Versuchen an ausgeschnittenen Froschmuskeln die gebildete Wärme gemessen, und aus dem Verhältniss jener Wärmemenge, welche gebildet wurde, wenn auch die

1) a. a. O.

äussere Arbeit durch Herabfallen des Gewichtes in Wärme umgesetzt wurde, und jener Wärmemenge, welche entwickelt wurde, wenn diese Umsetzung nicht stattgefunden hatte, das Verhältniss des Stoffverbrauches im Muskel für mechanische Arbeitsleistung zu dem Stoffverbrauch, welcher für die Gesamtarbeit des Muskels erforderlich war, zu ermitteln gesucht und aus drei Versuchsreihen berechnet, dass 34—38 % von den gesammten verlorenen Spannkraften als äussere Arbeit nutzbar gemacht wurden. An anderer Stelle¹⁾ spricht er sich dahin aus, „es kann bei der Muskelzusammenziehung unter günstigen Umständen reichlich der vierte Theil der Arbeit chemischer Kräfte für äussere mechanische Arbeit verwendet werden.“ Helmholtz ist auf anderem Wege zu ähnlichen Resultaten gekommen, und auf diese Erfahrungen gestützt, wurde darauf hingewiesen, dass der Muskel von allen Arbeitsmaschinen am ökonomischsten arbeitet, da er nahezu 25 % des ihm zugeführten Brennmaterials für mechanische Arbeitsleistung verwortheet. Wenn das Glycogen in meinen Versuchen das Brennmaterial für die Körperarbeit bildete, bliebe die Ausnützung weit unter jener zurück, welche bei anderen Arbeitsmaschinen beobachtet wird.

4. In dem verbrauchten Glycogen war eine ganz bestimmte Menge potentieller chemischer Energie enthalten. Nach dem Gesetz von der Erhaltung der Energie muss die ganze Summe der verbrauchten chemischen Energie in Wärme und mechanische Energie vollständig umgesetzt sein. Da aber nur ein ganz kleiner Theil jener Energie in der mechanischen Arbeit verwendet sein kann, muss der grösste Theil derselben in Wärme umgesetzt sein. Es geht also aus meinen Versuchen als zweifellos hervor, dass das Glycogen zum allergrössten Theil, zu 90 % und darüber, für Wärmebildung gedient hat. Quinquaud²⁾ hat in seinen Versuchen bei elektrischer Reizung durch Temperaturmessung im Rectum eine sehr beträchtliche Wärmesteigerung gefunden. In zwei Versuchen stieg die Temperatur von 39,7 und 41,7 und von 39,9 auf 41,4 und in einem Versuch stieg die Temperatur sogar von 39,4 auf 43°. Quinquand giebt an, dass bei seinen Thieren heftige Dyspnoe vorhanden war, eine Erscheinung, die in meinen Versuchen niemals auftrat. Die Thiere athmeten gleichmässig

1) Fick, Compendium der Physiologie. 4. Aufl. 1891.

2) a. a. O.

ruhig. Ob und wie weit die Temperatur erhöht wurde, habe ich nicht ermittelt. Aber die tägliche Erfahrung lehrt, dass starke mechanische Arbeitsleistung mit verstärkter Respiration und beträchtlicher Temperatursteigerung einhergeht.

Man könnte sich denken, dass das Glycogen nicht vollständig oxydirt wird, dass nur Spaltungsprocesse auftreten, und dass die verhältnissmässig geringeren Spannkkräfte der einzelnen Spaltungsproducte, die bei der Spaltung sich in lebendige Kraft umsetzen, die Quelle für die Muskelarbeit sind. Aber für diese Annahme ist nicht der geringste Anhaltspunkt zu finden. Niemals ist nachgewiesen worden, dass bei grösserer Muskelarbeit Spaltungsproducte, wie etwa Milchsäure, in sehr beträchtlicher Menge im Muskel vorhanden sind. Einzelne Forscher¹⁾ fanden, dass „die Milchsäure in den tetanisirten Muskeln viel geringer ist, als in den ruhenden“. Der gereizte Muskel, der nach zweistündiger Reizung in meinen Versuchen ausgeschnitten wurde, reagierte stets neutral. Bunge²⁾ hat mit Recht hervorgehoben, dass es eine zweckwidrige Verschwendung wäre, wenn nur jener Theil der Spannkkräfte der Nahrung, welche bei der Spaltung sich in lebendige Kraft umsetzen, für die Arbeitsleistung verwerthet würde.

Geppert und Zuntz³⁾ haben zwar durch ihre eingehenden Untersuchungen festgestellt, „dass das Blut bei der Muskelarbeit aus den sich contrahirenden Muskeln Stoffe aufnimmt, welche das Respirationcentrum reizen“. Aber diese unbekannten und vielleicht nur in minimaler Menge sich bildenden Substanzen können natürlich auch als intermediäre Producte bei der Oxydation der Kohlehydrate entstehen.

Wenn es also kaum einem Zweifel unterliegt, dass das Muskelglycogen vollständig oxydirt wird, so ist es eine nothwendige Folgerung aus dem Gesetze von der Erhaltung der Kraft, dass die bei dieser Oxydation frei werdende Energie zum grössten Theile zur Wärmebildung dienen müsse, und die Annahme ist vielleicht keine ungerechtfertigte, dass die Glycogenreserve, die in den Muskeln vorhanden ist, die Aufgabe hat, für erhöhte

1) Asteschewski, Ueber die Säurebildung und den Milchsäuregehalt der Muskel. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. IV.

2) a. a. O.

3) Geppert und Zuntz, Ueber die Regulation der Athmung. Pflüger's Archiv. Bd. XLII.

Wärmebildung bei stärkerer Arbeitsleistung aufzukommen.

5. Die Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten ist eine schwankende. In der Mehrzahl aller Versuche enthielt das venöse Blut weniger Zucker, als das arterielle Blut; in einer nicht unbeträchtlichen Zahl war der Zuckergehalt ganz oder nahezu gleich, und in einzelnen Versuchen enthielt das venöse Blut sogar einen grösseren Zuckergehalt. Die Ursache für dieses letztgenannte eigenthümliche Verhalten vermag ich nicht festzustellen. Es ist wohl zweifellos, dass das Glycogen, ehe es der Oxydation anheimfällt, in Zucker umgewandelt wird. Dafür sprechen Untersuchungen, die ich nach dieser Richtung angestellt habe¹⁾. Während z. B. im frischen Hundemuskel der Glycogengehalt 0,28 und der Zuckergehalt 0,15 betrug, waren nach 24 Stunden in einem anderen Theil desselben Muskels enthalten 0,13 % Glycogen und der Zuckergehalt war auf 0,24 gestiegen. Und noch eklatanter war die Umwandlung bei einer anderen Untersuchung an frischem Pferdefleisch. Dasselbe enthielt 0,41 % Glycogen und 0,15 Zucker. Nach einigen Tagen war der Glycogengehalt auf 0,155 gesunken, während der Zucker auf 0,367 gestiegen war. In unseren Reizungsversuchen war eine grosse Menge des ursprünglichen Glycogengehaltes verschwunden. Man könnte sich denken, dass zu einer Zeit eine beträchtliche Menge Zucker als Umwandlungsproduct im Muskel vorhanden sei, und dass etwas von jenem Zucker mit dem ausströmenden Blut ausgeführt werde, und dass durch diese Ausfuhr der Zuckerverlust übercompensirt werde. Doch will ich für diese Erklärung nur die Bedeutung einer nicht bewiesenen Möglichkeit beanspruchen. Warum der im Muskel stattfindende Blutzuckerverbrauch im ausgeführten Blute nicht immer zur Erscheinung kommt, habe ich schon früher zu erklären gesucht durch die von der Reizung selbst beeinflusste Geschwindigkeit des Blutstromes.

Wir müssen darauf verzichten, aus der Differenz des Zuckergehaltes der beiden Blutarten den Verbrauch des Blutzuckers als Kraftquelle für Muskelarbeit nachzuweisen. Aber zu den für diese Thatsache von mir schon früher erbrachten Beweisen ist durch

1) Seegen, Ueber die Einwirkung von Muskel und Blut auf Glycogen. Centralblatt für die medic. Wissensch. 1887. No. 20 und 26.

meine in dieser Arbeit mitgetheilten Versuche ein weiterer ausschlaggebender hinzugetreten. Wie Fick und Wislicenus durch ihren Versuch endgültig festgestellt haben, dass die stickstoffhaltigen Körperbestandtheile an der Muskelarbeit nicht betheiligt sein können, weil das Arbeitsäquivalent der umgesetzten Eiweisskörper für die geleistete Arbeit nicht ausreicht, so ist durch die hier mitgetheilten Versuche bewiesen, dass das Glycogen für die gesammte Körperarbeit nicht ausreichen könne. Der grosse Glycogenumsatz, den ich in meinen Versuchen bei geringer Arbeitsleistung gefunden habe, weist darauf hin, dass nur ein kleiner Bruchtheil der Arbeitsleistung des Thierkörpers durch den Glycogenvorrath bewirkt werden könne. Von den zwei Kohlehydraten, die dem Körper für seine Arbeit zur Verfügung stehen, bleibt also nur der unausgesetzt und in so beträchtlicher Menge gebildete Blutzucker als die wichtigste Quelle für mechanische Arbeitsleistung, wie für Wärmebildung.

Anmerkung. Ich möchte hier einige Bemerkungen beifügen, welche Tyndall (Gedenkschrift über Faraday, übersetzt von Helmholtz 1870) in Bezug auf Muskelarbeit macht:

„Durch die Zusammenziehung eines Muskels hebt ein Mann eine Last von der Erde. Allein der Muskel kann sich nur durch Oxydation seines eigenen Gewebes oder des durchgehenden Blutes zusammenziehen. Moleculare Bewegung wird hier in mechanische Bewegung verwandelt. Angenommen, der Muskel zöge sich zusammen, ohne das Gewicht zu heben, so würde auch Oxydation eintreten, allein die durch diese Oxydation hervorgebrachte Wärme würde in dem Muskel selbst frei werden. Dem ist nicht so, wenn er äusserliche Arbeit verrichtet. Um diese zu verrichten, muss ein gewisser Theil der Oxydationswärme verbraucht werden. In der That wird sie verwendet, um das Gewicht von der Erde fortzuziehen. Wenn man das Gewicht fallen lässt, so wird die Wärme, die durch seinen Zusammenstoss mit der Erde hervorgebracht wird, genau so viel betragen, als der Muskel während des Hebens des Gewichtes zu wenig gewonnen hat. In dem hier angenommenen Falle haben wir eine Verwandlung der molecularen Muskelkraft in potentielle Energie der Schwerkraft und eine Verwandlung dieser Arbeitsleistung in Wärme, jedoch so, dass die Wärme weit entfernt von ihrer wirklichen Quelle, dem Muskel, zum Vorschein kommt. Der ganze Process besteht in einer Verpflanzung von Molecularbewegung von dem Muskel zum Gewicht, die Schwerkraft ist nur die Vermittlerin, wodurch diese Verpflanzung vollzogen wird.“

Wenn wir davon absehen, dass Tyndall die Verwandlung von chemischer Energie in Muskelarbeit auf thermodynamischem Wege entstehen lässt, eine Frage, die noch heute nicht entschieden ist, bezeichnen die angeführten Sätze in klarster Weise die Beziehungen der verschiedenen Formen der Muskelarbeit zur stofflichen Umsetzung im Muskel. Die bei dieser Stoffumsetzung

frei werdende chemische Energie wird entweder vollständig in Wärme umgesetzt (physiologische Arbeit), oder es wird, wenn ein Gewicht gehoben wird, ein Theil jener chemischen Energie in mechanische Energie (physikalische Arbeit) verwandelt. Es ist nun ganz gleichgültig, ob das gehobene Gewicht (etwa ein Hammer) auf eine Metallplatte niederfällt und diese erwärmt, oder ob das niederfallende Gewicht den contrahirten Muskel wieder spannt und dort Wärme erzeugt. Das thermische Aequivalent jener Stoffmenge, deren Oxydation für das Heben des Gewichtes erforderlich war, wird in beiden Fällen wieder als Wärme zum Vorschein kommen, in dem einen Falle in der erwärmten Metallplatte, in dem anderen Falle in Erwärmung des Muskels, das heisst die mechanische Energie (die physikalische Arbeitsleistung) hat sich in physiologische Arbeit umgesetzt.

XXXI.

Muskelarbeit und Glycogenverbrauch.

(Archiv für Anatomie und Physiologie. 1896.)

II.

Ich habe unter dieser Ueberschrift in diesem Archive im Jahre 1895 Versuche veröffentlicht, welche ich an Hunden angestellt habe, um zu ermitteln, ob eine Beziehung zwischen genau gemessener Muskelarbeit und Glycogenverbrauch stattfindet. Ich hatte in früheren Versuchen an Hunden gefunden, dass bei tetanischer Reizung eines Muskels, entweder direct oder durch Reizung des ihn versorgenden Nerven eine Glycogenabnahme nachzuweisen ist, wenn man den Glycogenbestand des tetanisirten Muskels mit dem des gleichen Muskels der Gegenseite vergleicht. Weiss hat bereits früher nach Reizung von Froschmuskeln einen Glycogenschwund von 25 bis 50 % nachgewiesen. Ich fand nach einer 30 bis 40 Minuten dauernden Reizung in fünf Versuchen einen Glycogenschwund von 30 bis 45 %; einmal war das gesammte Glycogen nahezu geschwunden. In fünf anderen Versuchen mit zweistündiger Reizung des N. cruralis betrug einmal der Glycogenschwund 23 %, in den vier anderen Versuchen war er 71 bis 89 %. Es war also im Allgemeinen mit der Dauer der Reizung, also mit der Dauer der durch dieselbe veranlassten Muskelcontraction, ein grösserer Glycogenverbrauch nachzuweisen. Die Muskelcontraction ist der Ausdruck für die Arbeitsleistung des Muskels, sowohl für die moleculare Arbeit, für die Wärmebildung, wie für die mechanische Arbeitsleistung. Es lag also nahe, daran zu denken, dass in dem Glycogen dem Muskel die Energie für diese doppelte Arbeitsleistung zugeführt werde, und es war nun angezeigt, durch Versuche zu ermitteln, ob sich ein Verhältniss zwischen der in dem verschwundenen Glykogen zugeführten Energie und der vom Muskel geleisteten Arbeit ermitteln lasse. Da es an dem vom

Blute durchflutheten Muskel nicht leicht möglich sein dürfte, die Summe der innerhalb einer gewissen Zeit gebildeten Wärme ziffermässig nachzuweisen, habe ich meine Versuche darauf beschränkt, die innerhalb der Zeit der Reizung durch die Muskelcontraction geleistete mechanische Arbeit zu ermitteln und den Glycogenverlust festzustellen. Ich habe den *M. quadriceps* des Hundes als Versuchsobject gewählt. Ich habe den diesen Muskel innervirenden *N. cruralis*, nachdem er durchschnitten war, peripher gereizt. Nach jeder Reizung folgte eine Muskelcontraction und durch diese wurde ein Gewicht auf eine bestimmte Höhe gehoben.

Die Hubhöhe wurde nach zwei verschiedenen Methoden gemessen und das Product der Hubhöhe mit dem gehobenen Gewicht ergab die Arbeitsleistung in Kg. M. Der nach Tödtung des Thieres herauspräparirte *M. quadriceps* wurde gewogen und in demselben, wie in dem gleichen Muskel der anderen Seite der Glycogengehalt bestimmt. Aus der Differenz konnte die Ziffer des verschwundenen Glycogens genau festgestellt werden.

Ich hatte elf Versuche angestellt; in fünf Versuchen war das gehobene Gewicht während der Erschlaffung des Muskels wieder herabgefallen, während bei der zweiten Versuchsanordnung mittelst eines eigens construirten Arbeitssammlers das gehobene Gewicht auf der Höhe, bis zu welcher es emporgehoben war, erhalten wurde. Bei der ersten Versuchsanordnung wurde die Arbeitsleistung dadurch festgestellt, dass die mit jeder Contraction erfolgende Hebung mit Hülfe eines Kymographions aufgezeichnet wurde. Die im Myogramm verzeichneten Einzelhebungen wurden gezählt und gemessen und so die Gesamtgrösse der Erhebung ermittelt; bei der anderen Methode kommt die Hubhöhe am Arbeitssammler einfach zur Erscheinung. Für die Feststellung der Arbeitsgrösse, welche durch die Muskelcontraction geleistet wird, ist es ganz gleichgiltig, ob das gehobene Gewicht wieder zu Boden gefallen war, oder ob dasselbe durch eine Vorrichtung auf der gehobenen Höhe erhalten wurde. Im ersten Falle ist durch das Herabfallen des gehobenen Gewichtes die geleistete Arbeit in Wärme umgesetzt worden, sie kommt also nicht als mechanische Arbeitsleistung zur Erscheinung. Das Festhalten des gehobenen Gewichtes mittelst Arbeitssammlers ist dann unerlässlich, wenn beide Formen der Muskularbeit, oder wenn zum Mindesten die durch die Contraction bewirkte Erwärmung gemessen werden soll, da beim Herabsinken des gehobenen Ge-

wichtiges zweifellos ein Theil der geleisteten mechanischen Arbeit in in Erwärmung des Muskels umgesetzt wird.

Die Ergebnisse meiner Versuche liessen sich in folgende Punkte zusammenfassen:

1. Es hat ausnahmslos in dem gereizten Muskel ein beträchtlicher Glycogenschwund stattgefunden.

2. Der Glycogenschwund ist ein so bedeutender, dass schon ein kleiner Bruchtheil der in dem verschwundenen Glycogen enthalten gewesenen Energie ausgereicht hätte für die Vollbringung der geleisteten mechanischen Arbeit. In sieben von elf Versuchen sind nur 3 bis 6 %, in drei Versuchen 9 bis 11 % des Energiewerthes des verschwundenen Glycogens in der mechanischen Arbeitsleistung zur Erscheinung gekommen.

3. Es zeigte sich, dass der Glycogenschwund in gar keinem bestimmten Verhältnisse zur geleisteten Arbeit steht, dass er vielmehr in den weitesten Grenzen schwankt, dass z. B. bei einer Arbeitsleistung von 74 Kg. M. einmal der Glycogenverbrauch 0,69 Grm., ein andermal bei fast gleicher Arbeitsleistung der Glycogenschwund nahezu doppelt so gross war, nämlich 1,2 Grm. Ich habe auf Grundlage dieser Thatsachen geschlossen, dass das Glycogen, unter der Voraussetzung, dass sein Verbrauch zu der Arbeitsleistung in einem so argen Missverhältnisse steht, nicht die Kraftquelle für die Arbeitsleistung des Thierkörpers sein könne. Es lag nahe, dass meine Versuche, welche in so eclatanter Weise den Glycogenschwund bei tetanischer Contraction nachweisen, zu dem Schlusse führen konnten, dass die durch die Contraction veranlasste Arbeitsleistung auf Kosten des Glycogens stattgefunden habe, und es kann kein Zweifel darüber bestehen, dass das verschwundene Glycogen, und selbst nur ein Bruchtheil desselben, als Kraftquelle für die durch die tetanische Contraction erzielte Arbeit ausgereicht hätte. Aber gerade dieser übermässige Glycogenverbrauch wies darauf hin, dass der normale Bestand des Thierkörpers an Muskelglycogen auch nicht für einen kleinen Theil der täglichen Arbeitsleistung ausreichen könne. Meine Versuche sollten nicht Aufschluss geben über die Quelle der Muskularbeit bei tetanischer Reizung, sie waren angestellt zur Entscheidung der Frage, ob das Muskelglycogen ausreichend sei für die normale Arbeitsleistung des Thieres, und nach dieser Richtung fiel die Antwort entschieden negativ aus. Die meisten Versuche weisen einen sehr bedeutenden Glycogenverbrauch nach. „Wenn“, so drückte ich

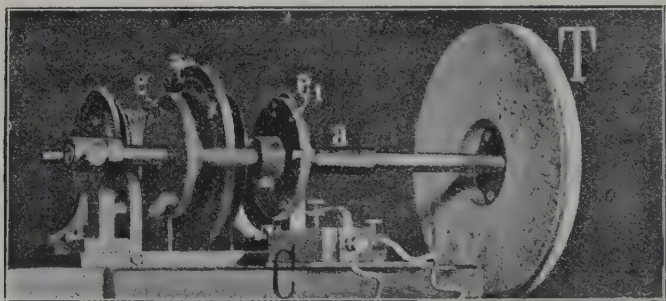
mich bei Besprechung dieser Versuche aus, „die Arbeitsleistung auf Kosten des Glycogenverbrauchs stattgehabt hätte, wäre dadurch bis zur Evidenz erwiesen, dass das im Körper angehäuften Glycogen auch nicht für einen Bruchtheil der mechanischen Arbeitsleistung des Thieres ausreicht.“ Die Analyse einiger Versuche diente zur Bestätigung dieses Satzes.

Da die im verbrauchten Glycogen zugeführte Energie für die mechanische Arbeitsleistung nur zum kleinsten Theile verwendet war und man nicht an eine nutzlose Luxusconsumption denken konnte, so lag es nahe, anzunehmen, dass entweder die für mechanische Arbeit nicht ausgenützte Energie oder dass die gesammte in dem Glycogen enthaltene Energie in anderer Weise verwerthet wird, und ich meinte, es sei vielleicht nicht ungerechtfertigt, anzunehmen, dass das Muskelglycogen ganz andere Zwecke zu erfüllen habe, dass es vielleicht die Aufgabe habe, für erhöhte Wärmebildung bei stärkerer Arbeitsleistung als Kraftquelle zu dienen. Es war dies natürlich nur eine Hypothese. Die eigentliche Bedeutung meiner Versuche lag in der durch dieselben festgestellten Thatsache des immensen Glycogenverbrauchs bei ganz geringer mechanischer Arbeitsleistung.

Die Voraussetzung für den an diese Thatsachen geknüpften Schluss, dass das Muskelglycogen auch nicht für einen Bruchtheil der normalen Körperarbeit ausreichen könne, war die, dass die jede Arbeit bedingenden Muskelcontractionen von den durch elektrische Reizung veranlassten Contractionen nicht verschieden seien. Ich habe in der Litteratur über diesen Punkt keinen directen Aufschluss gefunden; aber vieles scheint darauf hinzuweisen, dass die Vorgänge bei tetanischer Reizung jenen parallel gestellt werden, die sich im Muskel abspielen bei den durch Willenseinfluss veranlassten Contractionen. So ist speciell bei den von hervorragenden Physiologen ausgeführten Versuchen über Wärmebildung bei tetanischer Reizung und über das Verhältniss des Stoffverbrauchs für Wärmebildung und Muskelarbeit nirgends darauf hingewiesen, dass die Versuchsergebnisse nur für Contractionen in Folge von tetanischer Reizung Geltung haben und auf willkürliche Muskelcontractionen keine Anwendung finden. Der einzige, aber freilich sehr gewichtige Einwurf, welcher meinen Versuchsergebnissen begegnete, war der, dass durch nicht entsprechende Versuchsanordnung die volle Arbeitsleistung nicht zur Erscheinung gekommen war. Es heisst dies mit anderen Worten, dass, wenn die gesammte, durch

die Muskelcontraction ermöglichte Arbeit wirklich geleistet worden und nicht latent geblieben wäre, auch das Missverhältniss zwischen Arbeitsleistung und Glycogenverbrauch zu bestehen aufgehört hätte. Um die Berechtigung dieser Einwendungen zu prüfen, um aber auch der mir wichtiger erscheinenden Lösung der Frage näher zu kommen, ob nicht andere, bei der tetanischen Reizung betheiligte Vorgänge den Glycogenverbrauch mit veranlassten, habe ich noch eine weitere Reihe von Versuchen über diesen Gegenstand angestellt, die ich hier zunächst folgen lasse.

Bei einem grossen Theile dieser neuen Versuche habe ich, wie ich es in der früheren Arbeit (S. 378) in Aussicht stellte, die Einrichtung getroffen, den Sperrhaken vor der Reizung auszuheben, damit das vom Muskel während der Reizung zu hebende Gewicht denselben schon vor der Reizung entsprechend spanne. Fick hat



bei seinen Versuchen an Froschschenkeln, in denen es sich um eine geringe Anzahl von Reizen handelte, dieses Abheben mit der Hand vorgenommen. Bei meinen Versuchen, in welchen der Muskel durch längere Zeit in bestimmten Intervallen gereizt wurde und das zu hebende Gewicht überdies mehrere Kilogramm betrug, musste an Stelle dieser einfachen Manipulation eine Vorrichtung gesetzt werden, welche automatisch in bestimmten Zeitintervallen das Abheben des Sperrhakens zu besorgen hatte. Diese Vorrichtung bestand in Folgendem. Hinter dem Apparate war in zwei Achsenlagern eine bewegliche Achse (a) befestigt, auf welcher zwei Excenter angebracht waren; der eine von diesen (c) war dazu bestimmt, den Sperrzahn für eine Weile abzuheben; während dieser Zeit konnte das Gewicht frei herabfallen, aber nur so lange, bis der Sperrzahn wieder in das Sperrrad einfiel. Der zweite Excenter (c_1) besorgte den Schluss eines elektrischen Contactes (C)

für die Reizvorrichtung. Diese beiden Excenter waren so gestellt, dass bei ihrer Umdrehung zuerst der Sperrzahn abgehoben und dadurch dem Muskel die Spannung, die dem grösseren Gewichte entsprach, gegeben wurde. Erst nachdem der Sperrzahn wieder in das Sperrrad eingriff, erfolgte durch den zweiten Excenter der Contact, welcher die Reizung bewirkte. Die Umdrehung der Excenter wurde durch eine kleine Dampfmaschine besorgt, an welcher eine Transmissionsscheibe angebracht war, die durch eine Schnur mit einer zweiten Transmissionsscheibe (T) in Verbindung gebracht war. Diese letztere war mit den beiden Excentern auf der gleichen Achse befestigt; auf diese Weise war es möglich, automatisch die Dehnung des Muskels durch das grosse Gewicht zu bewerkstelligen, und mit Einbrechen des Reizes wurde der Muskel entsprechend der früheren grossen Spannung auch stärker contrahirt. Bei dieser Anordnung brauchte man nur ein kleineres Gewicht, um den Muskel nach vollendeter Zuckung auszudehnen, und wurde das Gewicht der Schrotbüchse von 810 auf 320 Grm. reducirt. Unter diese Grenze konnte man nicht herabgehen, ohne die Contractionen wesentlich zu beeinträchtigen. Die Umdrehungsgeschwindigkeit wurde so regulirt, dass etwa alle 3" eine Reizung stattfand. Um die Zahl der Reize, die Reizintervalle und zugleich die Reizdauer in jedem Versuche zu kennen, wurden auf dem fortlaufenden Papier eines Kymographions mittelst eines Elektromagnetes durch Einschaltung einer Uhr, die alle zwei Secunden einen Contact schloss und unterbrach, Zeitmarken registrirt. Ein zweiter Elektromagnet war in den primären Strom eingeschaltet, welcher durch den früher erwähnten Contact-Excenter geschlossen und geöffnet wurde, und dieser registrirte die Zahl der Reize und die Intervalle zwischen denselben. Die Dauer der Einzelreize konnte an den genau notirten Zeitmarken gemessen werden. Um die Messung zu erleichtern und sicherer zu machen, liess man zeitweilig das Papier des Kymographions rasch abrollen. Vorstehende Figur illustriert die eben beschriebene Vorrichtung, die an dem Arbeitssammler angebracht wurde¹⁾.

Ich will nun nachstehend die Versuche folgen lassen.

1) An der Idee dieser Construction und an den Details der Ausführung hat mein werther College Prof. v. Basch den Löwenantheil. Ich bin ihm für seine Mitarbeit wie für seine werththätige Hülfe bei dem vivisectorischen Theile aller meiner Arbeiten zu wärmstem Danke verpflichtet.

Versuche mit Reizung des Muskels.

Versuch I.

Thier 23 Kg. schwer. Die Sehne des Quadric. fem. wird lospräparirt, Haken eingesetzt und wie in den Versuchen ohne Arbeitssammler (S. 373, Abb. I) vorgegangen. Die Nerven bleiben intact, es werden zwei Nadeln in den Muskel eingestochen und dieser tetanisch gereizt. Anfangs wird nur ein Gewicht von 439 Grm. aufgelegt und auch dieses wird nur 1 Cm. hoch gehoben. Später wurden die beiden Nadeln von einander entfernt und es werden jetzt vier Gewichte mit 1,74 Kg. 2 Cm. hoch gehoben. Bei diesen Gewichten liegt nach mehreren Proben das Optimum. Der Versuch wird aus äusseren Gründen nach $\frac{3}{4}$ Stunden abgebrochen. Summe der geleisteten Arbeit 15 Kg. M. Zahl der Reizungen 1159. Nach Tödtung des Thieres werden die beiden Quadriceps herauspräparirt, gewogen und ihr Glycogengehalt bestimmt.

Glycogengehalt.

- a) Gereizte Seite 0,254 ‰,
- b) Nicht gereizte Seite 0,342 „

Der gereizte Muskel wog ohne Fett und Sehne 275 Grm.; es wurden also verbraucht 0,242 Grm. Glycogen.

Versuch II.

Thiergewicht 18,5 Kg. Das Verfahren ganz wie in Versuch I. Nur wurde der Muskel durch fast zwei Stunden gereizt. Die Arbeitsleistung betrug 70,2 Kg. M.; Zahl der Reizungen 2564. Die beiden Muskel wurden auf ihren Glycogengehalt untersucht.

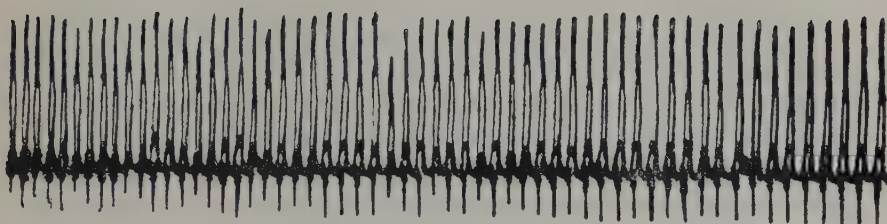
Glycogengehalt.

- a) Gereizte Seite 0,034 ‰,
- b) Nicht gereizte Seite 0,052 „

Die kleinen Differenzen im Glycogengehalte, die noch fast in die Fehlergrenze fallen, gestatten keine berechtigten Schlüsse.

Versuch III.

Thier 21,5 Kg., hat einen Tag reichlich Brot und Fett erhalten. Der Versuch wurde wie die beiden vorhergehenden ausgeführt. Zahl der Reizungen 2277. Die Hubhöhen waren sehr schön und gleichmässig. Das beifolgende Photogramm giebt einen Theil der Curve.



Die geleistete Arbeit betrug 52,8 Kg. M.

Glycogengehalt.

a) Gereizte Seite 0,219 ‰,

b) Nicht gereizte Seite 0,570 „

Der gereizte Muskel wog 212 Grm., der Glycogenschwund betrug 0,744.

Versuch IV.

Thier 15½ Kg. Zwei Tage mit Brot und Fett gefüttert. Die Muskeln wie in den früheren Versuchen gereizt. Die Muskelcontractionen waren schwach; die jeweilige Hubhöhe kaum 1 Cm., während in dem früheren Versuche bei grösserem Gewicht (1,7 gegen 1,2) und gleicher Stromstärke die Hubhöhe oft 2 Cm. betrug. Es wurde zwei Stunden gereizt. Zahl der Reizungen 2934; geleistete Arbeit 31,7 Kg. M.

Glycogengehalt.

a) Gereizte Seite 0,289 ‰,

b) Nicht gereizte Seite 0,362 „

Der gereizte Muskel wog 196 Grm. Glycogenschwund 0,143 Grm.

Versuch V.

Thier 17,8 Kg., durch drei Tage reichlich mit je 500 Grm. Brot und 100 Grm. Fett gefüttert, am dritten Tage 200 Grm. Fett, 600 Grm. Fleisch. Die Muskelcontractionen waren sehr ungleichmässig, die Hubhöhen sehr ungleich, die Arbeitsleistung betrug 46 Kg. M.

Glycogengehalt.

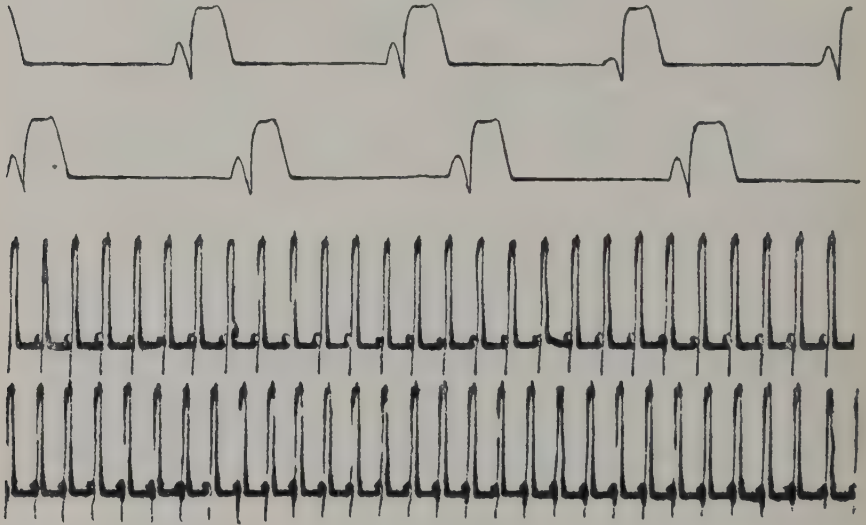
a) Gereizte Seite 0,287 ‰,

b) Nicht gereizte Seite 0,390 „

Das Muskelgewicht war 231 Grm. Glycogenverbrauch 0,231 Grm.

Versuch VI.

Thier 21,5 Kg., wurde nur einen Tag vor dem Versuche im Hause gefüttert, erhielt 1 Kg. Brod, 200 Grm. Fett; die Hubhöhen waren nicht sehr bedeutend, aber schön gleichmässig; zuweilen wurde die Trommel des Kymographions rascher bewegt, um die Dauer der tetanischen Reizung genauer messen zu können. Das nachfolgende Photogramm giebt das Bild dieses Vorganges. Die geleistete Arbeit betrug 30,15 Kg. M.



Glycogengehalt.

- a) Gereizte Seite 0,412 ‰,
- b) Nicht gereizte Seite 0,500 „

Der gereizte Muskel wog 276 Grm., der Glycogenverbrauch betrug 0,242 Grm.

Die nächsten Versuche wurden mit Reizung des N. cruralis ausgeführt und die Arbeit mittelst des modifizirten Arbeitssammlers gemessen.

Versuch VII.

Thier 15 Kg. schwer. Es wurden die N. crurales beider Seiten durchschnitten, der rechte N. cruralis gereizt. Der Versuch wurde theils mit Einhängung des zu hebenden Gewichtes von 1,7 Kg. an den Muskel ausgeführt, die Schrotbüchse war dann auf 320 Grm. reducirt; theils wurde der Versuch in früherer Weise,

ohne Anhängung des Gewichtes mit gefüllter Schrotbüchse von 810 Grm. Gewicht ausgeführt. Nach der ersten Methode ist die Hubhöhe eine viel grössere und es bedurfte zur Hebung des Gewichtes auf 1,5 Mtr. etwa 5 Minuten, während bei der Hebung nach der früheren Methode für die gleiche Hubhöhe etwa 7 Minuten erforderlich sind. Die Arbeitsleistung betrug 24 Kg. M.

Glycogengehalt.

- a) Gereizte Seite. 0,158 ‰
- b) Nicht gereizte Seite 0,247 „

Der gereizte Muskel wog 153 Grm.; es wurden also verbraucht 0, 136 Grm. Glycogen.

Versuch VIII.

Thier 19 Kg.; die N. crur. beiderseits durchschnitten; der linke Nerv gereizt. Die Reizintervalle betrugen 3,2 Secunden und die Reizdauer selbst war sehr kurz. Die Erhebung geht sehr langsam von statten; trotzdem das Gewicht immer vor der Reizung an den Muskel angehängt wird. Um 1,7 Kg. auf 1,5 Mtr. zu heben, bedarf es 16 Minuten. Erst wenn die Versuchsanordnung dahin geändert wird, dass die Reizdauer wieder eine längere ist, werden die Contractionen viel energischer und die Hubhöhe eine viel bedeutendere. Die Arbeitsleistung betrug 24,5 Kg. M.

Glycogengehalt.

- a) Gereizte Seite 0,04 ‰
- b) Nicht gereizte Seite 0,16 „

Der gereizte Muskel wog 218 Grm.; der Glycogenverbrauch war also 0,261 Grm.

Ich hatte in den beiden Versuchen die Nerven beiderseits durchschnitten, um die Versuchsbedingungen gleich zu machen. Es war mir nun aufgefallen, dass, trotzdem die zu den zwei Versuchen verwendeten Thiere einen Tag vor dem Versuche zu ihrem Futter noch je 200 Grm. Zucker erhalten hatten, der Glycogengehalt des nicht gereizten Quadriceps auch ein verhältnissmässig kleiner war. Ich musste daran denken, dass vielleicht schon die blosse Nervendurchschneidung eine Glycogenabnahme veranlasste, und es wurde darum in den folgenden Versuchen noch ein dritter Muskel, der von einem anderen Nerven innervirt war, auf seinen Glycogengehalt untersucht.

Versuch IX.

Das Thier, 20 Kg. schwer, wurde drei Tage vor dem Versuche täglich mit 1000 Grm. Brot und 200 Grm. Zucker gefüttert. Es wurden die N. crur. beiderseits durchschnitten, links gereizt. In diesem Versuche wurde die Sehne des Quadriceps nicht lospräparirt und der Haken wurde in ein unterhalb des Knies befestigtes Band eingehängt. Der Oberschenkel war über dem Knie fixirt, der Unterschenkel diente als Hebel; die Wirkung dieser Methode war eine sehr grosse; 2,5 bis 3 Kg. wurden in $1\frac{1}{2}$ Minuten 1,5 Mtr. hoch gehoben. Ich hatte bei diesem Versuche auch Gelegenheit, den Unterschied des Einhängens des Gewichtes vor der Reizung ziffermässig zu ermitteln, indem ich diesen Versuch theils mit eingehängtem Gewicht, d. h. mit der neuen automatisch wirkenden Einrichtung, theils in früherer Weise ausführte. Bei eingehängtem Gewichte waren 19 bis 21 Reizungen nöthig, um das Gewicht 1,5 Mtr. hoch zu heben. Ohne Auslösung des Sperrrades, also ohne eingengtes Gewicht, waren 24 bis 25 Reizungen erforderlich um das gleiche Gewicht auf dieselbe Höhe von 1,5 Mtr. zu heben. Die Arbeitsleistung betrug 69 Kg. M. Es wurden die beiden Quadriceps, ferner die M. glutei beider Seiten genommen, letztere gemeinschaftlich auf Glycogen verarbeitet.

Glycogengehalt.

a) Gereizt	0,062 %
b) Nicht gereizt :	0,274 "
c) M. glutei	0,739 "

Der gereizte Muskel wog 189 Grm., der Glycogenschwund beträgt im Muskel der gereizten Seite im Vergleiche zu dem der nicht gereizten Seite 0,4 Grm., und wenn man den Glycogengehalt mit jenem der M. glutei vergleicht, ist die Differenz 1,28 Grm.

Dieser Versuch zeigt, dass die Nervendurchschneidung allein ohne Reizung einen bedeutenden Glycogenschwund zur Folge hat, vorausgesetzt, dass Quadriceps und Gluteus unter gleichen und normalen Verhältnissen einen annäherd gleichen Glycogengehalt haben, was durch spätere Versuche bewiesen wurde.

Versuch X.

Thier, 22 Kg. schwer, wurde einen Tag mit 1000 Grm. Brot und 200 Grm. Zucker gefüttert. N. crur. beiderseits durch-

schnitten; eine Seite gereizt. Im Uebrigen wurde der Versuch wie der frühere ausgeführt, meist mit eingehängtem Gewichte; nur zuweilen versuchsweise ohne Einhängen des Gewichtes. Mit eingehängtem Gewicht waren 19 bis 20 Reize nöthig, um 3,4 Kg. 1,5 Mtr. hoch zu heben; ohne Einhängen des Gewichtes waren 24 bis 25 Reize erforderlich für dieselbe Wirkung. Die geleistete Arbeit betrug 82,2 Kg. M. ohne, und 89,9 Kg. M. mit Hinzurechnung des Gewichtes der Schrotbüchse.

Glycogengehalt.

a) Gereizt	0,100 %
b) Nicht gereizt	0,431 „
c) M. glutei	0,468 „

Der gereizte Quadriceps wog 269 Grm. Der Glycogenschwund im Vergleiche zum M. glut. betrug 0,990 Grm.

Versuch XI.

Hund 22 Kg.; durch 2 Tage mit je 1000 Grm. Fleisch und 240 Grm. Zucker gefüttert. Wieder beide Nerven durchschnitten, der eine gereizt. Es wurde zuerst versuchsweise wieder mit sehr kurzen Reizen gearbeitet; es konnten dabei 1,7 Kg. nur sehr mässig gehoben werden; es bedurfte 130 bis 140 Reize, um diese Gewichte 1,5 Mtr. hoch zu heben. Darauf wurden längere Reize angewendet, die Reizdauer bei nachträglicher Messung war $\frac{1}{7}$ Sekunde; mit diesen Reizen wurden 3,4 Kg. durch 30 Reizungen 1,5 Mtr. hoch gehoben.

Glycogengehalt.

a) Gereizt	0,277 %
b) Nicht gereizt	0,592 „
c) M. glutei	0,752 „

Geleistete Arbeit 67,8 Kg. M. Mit Schrotbüchse 74,5 Kg. M. Gewicht des gereizten Quadriceps 249 Grm. Glycogenverbrauch 1,118 Grm.

Versuch XII.

Thier 23 Kg.; drei Tage mit je 1000 Grm. Brot und 240 Grm. Zucker gefüttert. Wie früher, beide Nerven durchschnitten, der eine gereizt. Der Versuch war kurz, es wurden gehoben 3,48 Kg. 15 Mtr. hoch. Geleistete Arbeit 52,2 Kg. M. Mit Schrotbüchse 57 Kg. M.

Glycogengehalt.

a) Gereizt	0,230 ‰
b) Nicht gereizt	0,286 „
c) M. glutei	0,638 „

Der gereizte Quadriceps wog 338 Grm. Der Glycogenschwund im Vergleiche zum M. glut. beträgt 1,379 Grm. Die Differenz zwischen b und c ist in diesem Versuche sehr gross; sie beträgt mehr als 50 ‰.

Versuch XIII.

Thier 26,7 Kg. schwer, wurde zu anderen Arbeitsversuchen verwendet. Nach dem letzten Arbeitstage erhielt es durch zwei Tage je 1 Kg. Fleisch und 200 Grm. Fett und wurde dann zu nachstehendem Versuche benutzt. Beide N. crur. wurden durchschnitten, der rechte gereizt. Die übrige Versuchsanordnung war genau wie im zuletzt genannten Versuch. Die Hubhöhen waren sehr bedeutend. Die Arbeitsleistung betrug mit Schrotbüchse 89,2 Kg. M. Es wurde auf dem sich rasch abrollenden Papier des Kymographions die Zahl der Reize verzeichnet und die Reizdauer gemessen; letztere betrug $\frac{1}{6}$ Secunde. Die Zahl der Reize war 346. Mit Hülfe dieser Factoren (Zahl der Reizungen, Dauer der Einzelreizungen, gesammte Hubhöhe, Gewicht in Kilogramm) hatte Prof. Mach die grosse Freundlichkeit, die lebendige Kraft zu berechnen; sie betrug 11,141 Kg. M. Der Glycogengehalt wurde in den beiden Quadriceps, in den beiden M. glutei (gemeinschaftlich) und aus nicht hierher gehörigen Gründen in den Rücken- und Brustmuskeln (gemeinschaftlich) bestimmt.

Glycogengehalt.

a) Gereizter Quadriceps	0,214 ‰
b) Nicht gereizter	0,574 „
c) M. glutei	0,717 „
d) Brust-Rückenmuskel	0,730 „

Der gereizte Muskel wog 326 Grm. Der Glycogenschwund betrug 1,1639 Grm.

Versuch XIV.

Ich habe, um die Wirkung der Nervendurchschneidung noch weiter zu studiren, einen Versuch ausgeführt, bei welchem ein N. cruralis durchschnitten war und der andere intact blieb. Das 12 Kg. schwere Thier hatte drei Tage Brot und Zucker bekommen.

Eine Stunde nach Durchschneidung der Nerven wurde das Thier getödtet.

Glycogengehalt.

a) Muskel mit intacten Nerven . . .	0,408 %
b) Muskel mit durchschnittenen Nerven	0,302 "
c) M. glutei	0,381 "
d) Herz	0,240 "

Ich habe noch schliesslich zwei Versuche mit Muskelreizung und Arbeitssammler ausgeführt. Die N. crur. blieben in diesen Versuchen, wie natürlich, beiderseits intact.

Versuch XV.

Hund 15 Kg. schwer; der rechte M. quadriceps direct gereizt. Wie bei den früheren Nervenreizversuchen wurde die Sehne nicht präparirt, sondern der Haken an das den Unterschenkel umschlingende Band gehängt, ebenso wurde in dieses vor jeder Reizung das zu hebende Gewicht eingehängt. Die Contractionen waren gut aber lange nicht so energisch wie bei der Nervenreizung; die Arbeitsleistung war nicht einmal so bedeutend wie bei den früheren Muskelreizungen, wenn die Sehne frei präparirt und der Haken in diese eingehängt war. Es konnte in diesem Versuche nur ein Gewicht gleich 0,423 Kg. gehoben werden. Beim Auflegen von zwei Gewichten, also von 0,846 Kg., waren die Hebungen minimal.

Das Thier hatte einen Tag 500 Grm. Fleisch und 250 Grm. Zucker bekommen; es war beim Aufbinden durch einen unglücklichen Zufall fast erstickt; es musste tracheotomirt werden, worauf rasch Erholung eintrat; aber die Leistungsfähigkeit blieb gering, das Thier ermüdete rasch. Die Arbeitsleistung betrug 12,7 Kg. M. Mit Schrotbüchse 15,9 Kg. M.

Glycogengehalt.

a) Gereizt	0,275 %,
b) Nicht gereizt	0,409 "
c) M. glutei	0,398 "

Der gereizte Quadriceps wog 175 Grm., der Glycogenverbrauch 0,234 Grm.

Dieser Versuch lehrte, dass der intacte Quadriceps sogar etwas glycogenreicher war als der Gluteus.

Versuch XVI.

Hund 21 Kgrm. schwer; hat durch drei Tage je 500 Grm. Fleisch, 300 Grm. Brot und 240 Grm. Zucker gegessen. Es wird

nur ein sehr mässiges Gewicht von 0,423 Kg. und sehr langsam emporgehoben. In diesem, wie im vorigen Versuche war der Haken nicht an der Sehne, sondern an dem den Unterschenkel umschlingenden Bande befestigt. Die geleistete Arbeit betrug 13,3 Kg. M. mit Schrotbüchse 17,3 Kg. M.

Glycogengehalt.

a) Gereizter Quadriceps	0,474 %,
b) Nicht gereizt	0,708 „
c) M. glutei	0,646 „

Der gereizte Muskel wog 200 Grm. Der Glycogenschwund betrug 0,468 Grm.

Ich habe schliesslich eine Reihe Versuche mit Muskelreizung an curarisirten Thieren angestellt, die ich nachfolgend mittheile.

Versuch XVII.

Thier 14 Kg., hat durch drei Tage je 300 Grm. Zucker und 500 Grm. Brot erhalten. Der rechte Quadriceps wurde blossgelegt und direct gereizt. Die Contractionen waren minimal, trotz der grossen Stärke der Reizung (6—0 Rollenabstand). Es bewegen sich nur die Nadeln ganz leise und die Bewegung wird etwas deutlicher, wenn die Einstichstellen oft gewechselt werden. Der linke N. crur. wurde durchschnitten, nicht gereizt. Zahl der Muskelreizungen war 2100. Es wurde der Blutdruck gemessen und die Pulsfrequenz; beides wurde geschrieben. Blutdruck war im Durchnitte 50 Mm. Pulsfrequenz 192 in der Minute. Das Gewicht der Ventrikel war 79 Grm.

Glycogengehalt.

a) Gereizter Quadriceps	0,349 %,
b) Nicht gereizt	0,605 „

Leider war beim Einfüllen in die Röhre ein kleiner Verlust, daher das Resultat nicht ganz verlässlich.

c) M. glutei	0,700 %,
d) Herz	0,121 „

Versuch XVIII.

Hund 14 Kg., hat nur am Abend vor dem Versuche 1000 Grm. Brot, 300 Grm. Zucker bekommen. Linker Quadriceps durch Nadeln gereizt; Rollenabstand 5 bis 4. Keine Contractionen; nur

leises, aber deutliches Erzittern der Nadeln und deren Umgebung. Gereizt wurde 1 Stunde und 10 Minuten. Zahl der Reizungen 2100. N. crur. der anderen Seite durchschnitten. Blutdruck schwankte zwischen 80 und 76 Mm. Pulsfrequenz 120 bis 150 in der Minute. Gewicht des Herzens (Ventrikel) 109 Grm. Glycogengehalt der beiden Quadriceps, der Glutei und des Herzens bestimmt.

Glycogengehalt.

a) Gereizt	0,203 ‰,
b) Nicht gereizt	0,258 „
c) M. glutei	0,335 „
d) Herz	0,132 „

Versuch XIX.

Hund 23 Kg., hat durch vier Tage täglich 500 Grm. Brot, 300 Grm. Zucker genossen. Bei intacten Nerven wurde der linke Quadriceps durch eine Stunde gereizt. Anfangs sind minimale oberflächliche Zuckungen, später merkt man die leisen Zuckungen nur an der Bewegung der Nadeln.

Glycogengehalt.

a) Gereizter Muskel	0,425 ‰,
b) Nicht gereizter Muskel	0,473 „

Versuch XX.

Thier 13,6 Kg., durch vier Tage 500 Grm. Brot, 100 Grm. Fett, 300 Grm. Zucker. Bei intacten Nerven wurde der linke Quadriceps durch eine Stunde gereizt. Rollenabstand 7 bis 5,5. Es bewegen sich nur die Nadeln ganz leise. Herz arbeitet kräftig. Blutdruck, anfangs 116 Mm., sinkt allmählich auf 60 Mm. Puls steigt von 108 auf 126 in der Minute. Gewicht der Ventrikel 94 Grm.

Glycogengehalt.

a) Gereizter Muskel	0,335 ‰,
b) Nicht gereizter Muskel	0,463 „
c) Herz	minimale Spuren.

Nachstehend sind die Ergebnisse der Versuche tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle A.

Versuchsnummer	Thiergewicht in Kg.	Geleistete Arbeit in Kg. M.	Glycogengehalt in %		Gewicht des gereizten Muskels in Grm.	Glycogenverbrauch in Grm.	Arbeitswerth des verbrauchten Glycogens in Kg. M.	Verhältniss der geleisteten Arbeit zum Arbeitswerth in %
			im nicht ge- reizten Muskel	im ge- reizten Muskel				

Tetanisirung des Muskels

I	23	18	0,342	0,254	275	0,242	411	4,3
II	18,5	70,2	In beiden Muskeln nur kleine Mengen von Glycogen					
III	21,5	52,8	0,570	0,219	212	0,744	1265	4,1
IV	15,5	31,7	0,362	0,289	196	0,143	243	13,0
V	17,8	46,0	0,390	0,287	231	0,238	384	11,9
VI	21,5	30,1	0,500	0,412	276	0,242	411	7,3
VII ¹⁾	15	15,9	0,409	0,275	175	0,234	398	3,9
VIII ²⁾	21	17,3	0,708	0,474	200	0,468	795	2,1

Tabelle B.

Versuchsnummer	Thiergewicht in Kgm.	Geleistete Arbeit in Kg. M.	Glycogengehalt in %			Gewicht des gereizten Muskels in Grm.	Glycogenverbrauch in Grm.	Arbeitswerth des verbrauchten Glycogens in Kg. M.	Verhältniss der geleisteten Arbeit zum Arbeitswerth in %
			im nicht gereizten Quadriceps	im ge- reizten driceps	im M. gluteus				

Nervus crur. gereizt

I (VII)	15	24	0,247	0,158	—	153	0,136	231	10,3
II (VIII)	19	24,5	0,160	0,040	—	218	0,261	443	5,5
III (IX)	20	69,0	0,274	0,060	0,739	189	1,283	2181	3,1
IV (X)	22	89,9	0,431	0,100	0,468	269	0,990	1683	5,3
V (XI)	22	74,5	0,592	0,277	0,752	249	1,118	2006	3,7
VI (XII)	23	57	0,286	0,230	0,638	338	1,379	2344	2,4
VII (XIII)	26,7	89,4	0,574	0,214	0,717	326	1,639	2786	3,2 ³⁾

1) Versuch XV im Text. Glycogengehalt des M. gluteus 0,398 %.

2) Versuch XVI im Text. Glycogengehalt des M. gluteus 0,600 %.

3) Bei Einrechnung der von Prof. Mach berechneten Grösse der lebendigen Kraft erhöht sich diese Ziffer auf 3,6.

Tabelle C.

Versuchs- nummer	Thier- gewicht in Kgrm.	Tetanische Muskelreizung bei curarisirten Thieren Glycogengehalt in %			
		im nicht gereizten Quadriceps	im gereizten Quadriceps	im M. gluteus	im Herzen
I (XVII)	14	0,605	0,349	0,646	0,121
II (XVIII)	14	0,258	0,203	0,335	0,132
III (XIX)	23	0,475	0,425	—	—
IV (XX)	13,6	0,463	0,335	—	Spuren

Es handelt sich nun darum, zu ermitteln, wie weit die Ergebnisse der neuen Versuche mit denen der früheren übereinstimmen und wie weit die an jene geknüpften Folgerungen gestützt oder modificirt wurden.

Ich will zuerst auf die Einwendungen antworten, welche Schenck¹⁾ meinen Versuchen gegenüberstellt. Meine Versuche waren bekanntlich darauf gerichtet, den Glycogenverbrauch bei genau festgestellter Arbeitsleistung zu ermitteln. Es stellte sich mit Ausnahme eines einzigen Versuches, bei welchem überhaupt nur sehr geringe Glycogenmengen vorhanden waren, heraus, dass der Glykogenverbrauch ein so grosser war, dass nur ein kleiner Theil, wenige Procente, der in dem verschwundenen Glycogen enthalten gewesenen chemischen Spannkraft für die Arbeitsleistung genügt hätten. Daraus folgerte ich, dass das verbrauchte Glycogen für andere Zwecke als für mechanische Arbeitsleistung gedient haben müsse, und ich sprach die Vermuthung aus, dass es vielleicht für die mit dem Tetanus einhergehende höhere Wärmebildung gedient haben könne. Schenck sagt nun, „die Beobachtungen werden richtig sein, aber sie sind thatsächlich von Seegen falsch aufgefasst worden“. Die Einwürfe Schenck's werden in zwei Punkte zusammengefasst: 1. Dass in meinen Versuchen die der Muskelthätigkeit entsprechende Arbeitsleistung nicht voll zur Erscheinung kam, und dass 2. das als verbraucht angenommene Glycogen nicht vollständig verbrannt sei.

Die Arbeitsleistung kam dadurch nicht zum vollen Ausdruck,

1) Fr. Schenck, Kritische Bemerkungen zu Seegen's Abhandlung „Muskulararbeit und Glycogenverbrauch“. Pflüger's Archiv. Bd. LXI.

so meint Schenck, a) weil nicht das der höchstmöglichen Arbeitsleistung entsprechende Gewicht gewählt worden sei. Diese Annahme ist eine ganz willkürliche. Ich habe natürlich, weil dies eine bekannte Thatsache ist, solange mit Auflegen und Abnehmen von Gewichten herumprobiert, bis ich das Arbeits-Optimum gefunden hatte, d. h. jene Zahl von Gewichten, welche durch die gleiche Reizung am höchsten gehoben wurden. b) Die Arbeitsleistung konnte nicht voll zum Ausdruck kommen, weil das zu hebende Gewicht nicht vor der Reizung an den Muskel angehängt worden war. Nach dieser Richtung hat Schenck vollkommen Recht, der Muskel leistet nicht durch einfaches Erheben des Gewichtes die grösstmögliche Arbeit. Ich habe selbst in meiner ersten Abhandlung auf diesen Umstand hingewiesen (S. 377). Ich sagte: „Da in meinen Versuchen während 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden alle zwei Secunden gereizt wurde, war es schwer thunlich, kurz vor jeder Reizung vermittelst Abhebung der Sperrvorrichtung die Spannung des Muskels durch das herabsinkende grosse Gewicht mit zu erzeugen, wie dies Fick bei seinen Versuchen mit Arbeit gethan hat; ich musste darum, um eine solche Spannung des Muskels zu bewirken, dass bei der Contraction eine genügende Verkürzung, resp. Hubhöhe erzielt werde, die Belastung des an der beweglichen Welle befindlichen Fadens entsprechend erhöhen. Man könnte, was ich bei späteren Versuchen zu thun beabsichtige, das Abheben der Sperrvorrichtung vor der Reizung durch eine automatisch wirkende Vorrichtung besorgen lassen“. Ich habe, wie ich dies bei Schilderung des jetzigen Arbeitssammlers dargelegt habe, diese Vorrichtung wirklich ausführen lassen und dadurch, wie es zu erwarten war, grössere Hubhöhen erzielt. Ich habe, wie ich dies bei einigen Versuchen ausführlich mitgetheilt habe, Gelegenheit genommen, den Unterschied zwischen den Arbeitsleistungen mit eingehängtem und nicht eingehängtem Gewichte zu ermitteln und es stellte sich heraus, dass bei Einhängung des Gewichtes, die Hubhöhen ungefähr um $\frac{1}{5}$ grösser wurden. Es ist also bei den früheren Versuchen ungefähr $\frac{1}{5}$, d. h. 20 %, der in Folge der Reizung möglichen Arbeitsleistung nicht zur Erscheinung gekommen. Die Arbeitsleistung bei eingehängtem Gewicht wird auch noch dadurch erhöht, dass das gehobene Gewicht nach Ablauf der Reizwirkung immer etwas zurücksinkt. Ich habe in zwei Versuchen dieses Zurücksinken gemessen. Während bei jeder Reizung das Gewicht 7 bis 8 Cm emporgehoben wurde, sank es nach dem Aufheben der Reiz-

wirkung wieder um 2 bis 2,5 Cm zurück, diese Strecke musste das Gewicht wieder emporgehoben werden. Statt der geraden Linie der Emporhebung bei nicht eingehängtem Gewichte stellt sich die Linie des Emporhebens bei eingehängtem Gewichte stufenförmig dar. Es wird dadurch die Leistung des Muskels beträchtlich vergrössert, ungefähr um $\frac{1}{3}$. Ich habe in einem Versuche die Bedeutung dieser Factoren im Verhältniss zur verwendeten Spannkraft berechnet. Es wäre z. B. im Versuch III mit Arbeitssammler (Abh. I, S. 381) das Gewicht angehängt gewesen, es würde dann statt 57,4 Kg. M. Arbeit noch weitere Arbeit von 11,5 + 19,1 Kg. M., bezw. in Summa 88 Kg. M. geleistet worden sein. Von der in dem verbrauchten Glycogen enthaltenen Spannkraft würden statt der berechneten 2,8 % nach der Correctur 3,9 % verwerthet worden sein. Es ist aber auch zu berücksichtigen, dass der grösseren Arbeitsleistung eine weit grössere Muskelcontraction vorangeht; die Contraction ist aber der Ausdruck für die Thätigkeit des Muskels und dieser entspricht natürlich ein grösserer Stoffumsatz. In den Versuchen, wie ich sie früher ausführte, ist weniger mechanische Arbeit geleistet worden, weil der Muskel sich weniger contrahirte, aber für diese geringere Contraction ist auch, wie man denken muss, geringere Spannkraft, also geringerer Stoffverbrauch erforderlich. c) Ich soll nach Schenck dadurch einen so geringen Nutzeffect beim Tetanisiren erzielt haben, weil in meinen Versuchen die Reizdauer eine zu lange war. In einem von mir (Abhandlung I, S. 374) mitgetheilten Curvenfragment stellte sich die Arbeitsleistung beim Tetanus nur etwa doppelt so gross heraus, wie bei der Einzelzuckung; während Schenck bei Versuchen über Wärmebildung gefunden hat, dass bei einem Tetanus von einer Secunde 12- bis 20mal mehr Wärme gebildet wird, als bei einer Einzelzuckung. Da nun, wie Schenck berechnet, die Zuckungsdauer in meinen Versuchen $\frac{1}{2}$ Secunde betragen haben soll, müsste der Kraftumsatz während derselben 6- bis 10fach grösser gewesen sein, also bei der Einzelzuckung. Durch meine „unzweckmässige“ Art des „Tetanisirens“ habe ich nur etwa $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{5}$ des möglichen Nutzeffectes erhalten, also 5 bis 8 %, statt der von Fick angegebenen 25 %. Ich will davon absehen, dass es nicht ganz gerechtfertigt ist, aus den Temperaturdifferenzen zwischen Tetanus und Einzelzuckung schliessen zu wollen, dass die gleiche Differenz auch in Bezug auf mechanische Arbeitsleistung bestehe; aber die Thatsache, dass die Reizdauer, d. h. der Tetanus, in meinen Ver-

suchen $\frac{1}{2}$ Sec. betragen hätte, ist irrig und der Irrthum leicht zu begreifen, weil es kaum ausführbar ist, aus diesen bei langsamer Drehung der Trommel registrirten Myogrammen die Dauer der Zuckung genau zu messen. Ich habe, um dieses zu ermöglichen, in Einzelversuchen durch rascheres Abrollen des Papiers die Curve verlängert, es war dadurch ein correctes Abmessen ermöglicht und es konnte festgestellt werden, dass die Zuckungsdauer $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{6}$ Sec. betragen habe. Ich versuchte auch mit kürzeren Reizen zu arbeiten, kam aber zu keinem Resultate, weil die Contractionen nur sehr gering waren und diesen entsprechend die Arbeitsleistung sehr gering ausfiel.

Wenn Schenck glaubt, „bewiesen zu haben“, dass das Missverhältniss zwischen Glykogenverbrauch und Arbeitsleistung darauf zurückzuführen sei, dass Letztere nicht dem maximalen Nutzeffect entspricht, ist, wie ich glaube, dieser Beweis durch die vorangehende Erörterung zum grössten Theile hinfällig geworden. Das Missverhältniss zwischen Arbeitsleistung und Glycogenschwund kann aber auch, wie Schenck meint, darauf zurückzuführen sein, dass das Glycogen nicht ganz verbrannt, sondern in anderer Weise dem Muskel entführt worden sei und Seegen hatte eine solche Form der Ausfuhr selbst angeführt, „ohne sich aber, wie es scheint, bewusst zu werden, dass er sich damit selbst widerlegt.“ Ich habe nämlich mitgetheilt, dass ich zuweilen beobachtet habe, dass das aus dem Muskel ausströmende But etwas zuckerreicher sei als das einströmende, und ich sagte, man könnte dieses eigenthümliche Verhalten vielleicht so deuten, dass zu einer Zeit eine beträchtliche Menge Glycogen in Zucker umgewandelt werde, und dass etwas von jenem Zucker mit dem ausströmenden Blut ausgeführt werde.

Diese vermehrte Zuckerausfuhr war ein sehr seltener Befund. In 7 (S. 381, Abh. I) mitgetheilten Versuchen wurde dieselbe zweimal beobachtet, und das Plus war ein sehr mässiges; und in 4 Versuchen (S. 377), in welchen der Nerv durch zwei Stunden ununterbrochen gereizt und das Glycogen zum allergrössten Theile verschwunden war, zeigte sich der Zuckergehalt des venösen Blutes beträchtlich geringer als der des arteriellen. Und endlich bei Muskelreizung wurde trotz beträchtlicher Glycogenabnahme eine Vermehrung der Zuckerausfuhr nie beobachtet. Und doch sollte dieses sehr vereinzelte Vorkommen der vermehrten Zuckerausfuhr den Glycogenschwund erklären, und Schenck gefällt sich in einem kleinen ironischen Excurs und sagt: „Ich möchte gerne wissen,

woran nun die Muskelfaser eigentlich erkennt, welcher Zucker dem Glycogen, welcher dem Blute entstammt, welchen sie zur Heizung, welchen sie zur Arbeitsleistung benutzen darf u. s. w.“ Ich kann Schenck versichern, dass ich nicht einen Moment glaubte, die beiden Zuckerarten werden mit Verbrauchsanweisungen ausgestattet. Der Blutzucker, d. h. der von der Leber ins Blut geführte Zucker, ist die ausschliessliche Kraftquelle für die normale Arbeitsleistung und ist auch für diese normale Leistung ausreichend. Das Glycogen liegt nach meiner Meinung im Muskel als Reservestoff; wenn eine ungewöhnliche Kraftausgabe erforderlich ist, wird, wie ich mir denke, dieser Reservestoff herangezogen, er wird in Zucker umgeprägt und verrichtet dann in Gemeinschaft mit dem anderen Zucker die zu leistende Arbeit. Dabei kann, wenn momentan ein zu grosser Zuckervorrath vorhanden ist, oder wenn die Blutströmung eine übermässig rasche ist, oder wenn sonst eine kleine Störung der Oekonomie entsteht, etwas von dem neu gebildeten Zucker ins Blut übergehen, dann ist er in die Circulation untergetaucht und findet wie der übrige Blutzucker seine Verwendung, die ich nur dargelegt habe, um Schenck's Wissensdrang zu befriedigen.¹⁾

Nach Widerlegung der Einwürfe von Schenck will ich nun an die Analyse der durch die neuen Versuche gewonnenen That-sachen gehen. Es ergibt sich aus denselben:

1. Es besteht vollste Uebereinstimmung in dem wichtigsten

1) Ich möchte auf die wenig verbindliche Form, in welcher Schenck seine Einwürfe vorbringt, nicht näher eingehen. Die berechtigten werden durch dieselbe nicht eindringlicher und die unberechtigten gewinnen nicht an Beweiskraft. Nur auf eine Bemerkung will ich noch antworten. In einer Anmerkung sagt Schenck, er möchte den Beobachtungen über den Zuckergehalt des Blutes keinen grossen Werth beilegen, weil die Methoden der Zuckerbestimmung im Blute so unsicher sind. In diesem Punkte ist Schenck im Irrthum, ein Irrthum der ihn schon früher zu eigenthümlichen Folgerungen veranlasste. Die Methoden der Zuckerbestimmung sind leider nicht vollkommen zu nennen, weil uns der Indicator fehlt, um für Jedermann nachzuweisen, dass die Grenze wirklich erreicht sei, es wird immer von der Individualität des Analytikers bezw. von seiner Empfindlichkeit für Farbennuancen abhängen, ob die Bestimmung mehr oder weniger genau ist; es können darum, wenn es sich um Zuckerdifferenzen in zwei verschiedenen Flüssigkeiten handelt, nur die Untersuchungen desselben Analytikers verglichen werden. Diese Mangelhaftigkeit der Zuckerbestimmungsmethode überhaupt tritt aber bei Bestimmung des Blutzuckers durchaus nicht stärker hervor, vorausgesetzt, dass man mit kleinen Blutportionen arbeitet und dass man im Stande war, die bei der Ent-eiweissung gebildeten Coagula gründlich auszuwaschen.

Resultate meiner früheren Versuche mit dem der jetzigen, dass nämlich der Glycogenverbrauch mit Rücksicht auf die geleistete Arbeit ein ausserordentlich grosser ist, und dass nur ein sehr mässiger Bruchtheil der in dem verbrauchten Glycogen zugeführten Spannkraft in der mechanischen Arbeitsleistung zum Ausdruck kommt. Dieses Resultat findet sich sowohl in jenen Versuchen, bei welchen die Muskelcontraction durch Reizung des Muskels, wie in jenen, bei welchen dieselbe durch Reizung des Nerven, welcher den Muskel versorgt, veranlasst wird. Nur dreimal in 15 Versuchen entspricht die geleistete Arbeit etwas über 10 % der in dem verschwundenen Glycogen vorhandenen Spannkraft. In allen anderen Versuchen sind nur 2 bis 6 % jener Spannkraft in der geleisteten Arbeit zur Erscheinung gekommen.

Es ist ganz gleichgültig, wie die Arbeitsleistung zu stande kommt. Bei Reizung des Muskels sind die Contractionen viel geringer als bei Nervenreizung, die Zahl der Reizungen muss für die gleiche Arbeitsleistung eine sehr viel grössere sein, und doch hat das auf den Glycogenverbrauch, respective auf die Glycogenverwerthung keinen Einfluss. Die stärksten Muskelcontractionen finden statt, wenn das zu hebende Gewicht vor der Reizung in den Muskel eingehängt wird, und die volle Wirkung der dadurch verursachten ausgiebigen Contractionen wird erst dann erkannt, wenn man die Sehne des Quadriceps nicht durch Präparation, bei welcher auch Fascien zerstört werden müssen, loslöst und den Haken, resp. das Gewicht, nicht in die Sehne des Muskels, sondern an den Unterschenkel unterhalb des Knies einhängt. Die Hubhöhen werden dann sehr viel grösser und es genügen 20 bis 25 Reizungen für eine Arbeitsleistung, für welche 4 bis 5 Mal so viele Reizungen erforderlich waren, wenn das Gewicht in die Sehne eingehängt war. Die letzten Versuche, welche die Tabelle B verzeichnet, sind in dieser Weise ausgeführt. Es kamen in diesen Versuchen auch die grössten Arbeitsleistungen mit verhältnissmässig wenig Reizungen zu stande, und doch wird das überreich verbrauchte Glycogen nur in sehr geringem Maasse nach seinem Kraftwerthe ausgenützt.

2. Ein sehr merkwürdiges Ergebniss der neuen Versuche besteht darin, dass die blossе Nervendurchschneidung ohne tetanische Reizung auch schon einen beträchtlichen Glycogenschwund veranlasst. Als ich die zwei ersten Versuche mit Nervenreizung (I und II Tabelle B) ausführte, habe ich

beide Nerven durchschnitten, durch den Gedanken geleitet, auf beiden Seiten die gleichen Operationsbedingungen herbeizuführen. Es war mir auffallend, dass der Glycogengehalt des nicht gereizten Muskels auch bei Thieren, welche mit Zucker gefüttert waren, ein verhältnissmässig geringer war, aber ich konnte, da es mir an einem Vergleichsobjecte fehlte, noch nicht mit Bestimmtheit sagen, ob wirklich ein Glycogenschwund auch in diesem nicht gereizten Muskel stattgefunden habe, und wie gross derselbe ungefähr sei. Ich habe darum in den späteren Versuchen noch einen dritten Muskel untersucht, der von einem anderen nicht durchschnittenen Nerven innervirt wird. Ich untersuchte zu diesem Zwecke die beiden *M. glutei major und minor* gemeinschaftlich auf ihren Glycogengehalt.

Alle diese Versuche lehrten, dass der Glycogengehalt jenes Muskels, dessen Nerv durchschnitten war, ohne gereizt zu werden, beträchtlich geringer ist, als der Glycogengehalt des Muskels mit intactem Nerv. Durch mehrfache Untersuchungen habe ich ermittelt, dass der Glycogengehalt der *M. glutei* im Allgemeinen geringer ist, als der Glycogengehalt des *M. quadriceps*. Zu diesem Resultate gelangte ich z. B. in den Versuchen VII und VIII, Tabelle A, bei welchen die Nerven aller untersuchten Muskel unverletzt waren. Zu denselben Resultaten gelangte ich auch bei mehreren zu anderen Zwecken angestellten Versuchen. In den früher erwähnten 5 Versuchen mit Durchschneidung des *Nerv. crur.* ohne Reizung zeigte sich nur im Versuch X ein geringes Glycogenminus im Vergleiche zu dem Glycogengehalt des *Gluteus*; während in den vier anderen Versuchen diese Differenz eine sehr beträchtliche ist und in einzelnen Versuchen, wie in IX und XII, beträgt diese Differenz 50. % und darüber. Die Thatsache dieses Glycogenverlustes durch die blosse Nervendurchschneidung ist in hohem Grade interessant; leider bin ich nicht im Stande, eine Erklärung für dieselbe zu geben. Es wäre an die Beobachtung von W. Gaskell¹⁾ zu denken, dass bei Durchschneidung eines Nerven die Circulation in Folge von vasomotorischen Einflüssen in dem von dem Nerven versorgten Muskel wesentlich gesteigert ist. Doch ist diese Steigerung des Blutstromes, wie Gaskell angiebt, nur sehr kurz, zuweilen kaum mehr als 60 bis 70 Sec. dauernd und

1) W. Gaskell, Ueber die Aenderungen des Blutstromes u. s. w. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig. 1877. 11. Jahrg.

es wäre durch dieselbe, wenn überhaupt, ein so weit gehender Stoffverbrauch nicht gut zu erklären. Wenn man diese merkwürdige Wirkung der Durchschneidung weder auf die im Stamme des N. crur. verlaufenden motorischen Nerven noch auf vasomotorische Nerven beziehen kann, wird man dazu gedrängt, an trophische Nerven zu denken, deren Vorhandensein für den Glycogenbestand wichtig wäre. Wir stossen hier auf eine Frage, die von weittragender Bedeutung zu sein scheint und weiterer eingehender Untersuchungen bedarf. Zunächst ist die Thatsache von Interesse, dass ein grosser Glycogenverbrauch stattfindet, ohne dass Contractionen ausgelöst wurden, also ohne dass Arbeit geleistet wurde.

3. Der Glycogenschwund in Folge von Durchschneidung des Nerven kann aber nicht zur Erklärung herbeigezogen werden für jene Versuche, bei welchen der Muskel gereizt wurde und die Nerven vollständig intact blieben. Wir sehen auch in diesen Versuchen, dass nur ein geringes Procent jener Spannkraft, welche in dem verbrauchten Glycogen enthalten war, in der Muskelleistung zum Ausdruck kam.

In 7 Versuchen beträgt das Verhältniss der geleisteten Arbeit zum Arbeitswerth des verschwundenen Glycogens unter 5 Procent. Will man nicht an eine Luxus-Consumption des Glykogens denken, muss man annehmen, dass auch hier ein Theil des Glycogens in anderer Weise verwerthet wurde, als für die mechanische Arbeitsleistung.

4. Um der Antwort auf diese Frage über die Art der Verwerthung des Glykogens etwas näher zu kommen, machte ich eine Reihe von Versuchen an curarisirten Thieren und ich will hier nur jene anführen, die sich auf tetanische Reizung eines *Musculus quadriceps* bei unverletztem Nerv beziehen. Ich habe 4 solche Versuche ausgeführt und in allen 4 Versuchen hatte das Glycogen in dem gereizten *Quadriceps* abgenommen. In zwei Versuchen (II und III, Tabelle C) war die Abnahme nur eine mässige, während sie in den zwei anderen Versuchen, insbesondere im Versuche I, eine sehr beträchtliche war. Es hatten in allen vier Versuchen, da sie mit Inductionsströmen ausgeführt waren, so minimale Contractionen stattgefunden, dass dieselben nur durch leise Schwingungen der eingesteckten Nadel bemerkbar waren. Die Arbeitsleistung des Muskels, welche den Glycogenverbrauch veranlasst hatte, war, ich

möchte sagen, eine innere, die nicht in mechanischen Effecten sich äusserte.

5. Eine interessante, wenn auch nicht hierher gehörige Beobachtung, war die, dass im Herzen der Glycogengehalt ein ganz geringer war. In einem von den vier mitgetheilten Versuchen war das Glycogen im Herzen nur in Spuren vorhanden und dasselbe Ergebniss fand ich auch in anderen Versuchen an curarisirten Thieren, die ich, weil sie andere Fragen zum Gegenstande hatten, hier nicht mittheile. Controlversuche an normalen Thieren ergaben zwar auch in Uebereinstimmung mit A. Cramer¹⁾, dass der Glycogengehalt im Herzen geringer war, als in den anderen untersuchten Muskeln, aber niemals beobachtete ich so geringe Glycogenmengen wie ich dies im Herzen curarisirter Thiere zu sehen Gelegenheit hatte.

6. Die sub 4 mitgetheilte Beobachtung, dass im tetanisirten Muskel des curarisirten Thieres eine beträchtliche Glycogenabnahme stattgefunden hat, giebt vielleicht den Fingerzeig dafür, wie man den grossen, der Arbeitsleistung nicht entsprechenden Glycogenschwund im tetanisirten Muskel zu deuten hätte. Es tritt der Gedanke nahe, dass auch dieser Glycogenverbrauch auf eine gleichsam innere Muskelarbeit, die nicht in mechanischer Arbeit zum Ausdruck kommt, zu beziehen sei.

7. Die Resultate der in dieser Arbeit mitgetheilten Versuche stimmen insofern mit den früheren vollständig überein, dass bei der Muskelcontraction ein arges Missverhältniss zwischen mechanischer Arbeitsleistung und Glycogenverbrauch besteht und dass nur ein geringer Procentsatz der Spannkkräfte, welche in dem verbrauchten Glycogen enthalten waren, zur Verwerthung kommt. Während ich auf Grundlage der früheren Versuche zu der Vermuthung gelangte, dass das im Uebermaass verbrauchte Glycogen oder bezw. dessen chemische Energie in Wärme umgesetzt wurde, haben die neuen Versuche über den Glycogenverbrauch einige bestimmtere Anhaltspunkte gegeben. Sie lehrten, dass einerseits die Nervendurchschneidung, andererseits eine gewisse latente innere Muskelarbeit, die sich nicht in Contractionen äussert, Glycogenverbrauch veranlassen kann.

1) A. Cramer, Beiträge zur Kenntniss des Glycogens. Zeitschrift für Biologie. Bd XXIV.

8. Ich hatte auf Grundlage der im Vorjahre mitgetheilten Versuche ausgesprochen, dass das Glycogen nicht als Arbeitsmaterial für die normalen Leistungen des Körpers dienen könne. Diese Folgerung stützte sich auf den enormen Glycogenverbrauch bei geringer Arbeitsleistung. Jene Versuche waren ausnahmslos mit tetanischer Reizung der Nerven ausgeführt, und seitdem ich ermittelt habe, dass die blosse Durchschneidung der Nerven einen Glycogenverlust bewirkt, ist die Folgerung, die ich an jene Versuche knüpfte, hinfällig geworden. Anders ist es mit den Versuchen, welche mit Muskelreizung bei intacten Nerven ausgeführt wurden (Tabelle A). Bei all diesen Versuchen ist gleichfalls ein sehr grosser Glycogenverbrauch bei sehr mässiger Arbeitsleistung nachzuweisen und wenn das Resultat dieser Versuche, selbst jener, bei welchen das Glycogen anscheinend am besten ausgenützt wurde, als Ausgangspunkt angenommen wird, muss es sich herausstellen, dass das Muskelglycogen auch nicht für einen beträchtlichen Bruchtheil der Körperarbeit aufzukommen vermag.

Die Versuche bei Reizung der Muskel beweisen unzweifelhaft, dass bei denselben das Glycogen für andere Zwecke verwerthet wird und die Thatsache, dass auch tetanische Reizung bei curarisirten Thieren mit einem Glycogenschwund einhergeht, weist darauf hin, dass das Glycogen für andere bei der Contraction im Muskel vor sich gehende Processe verwendet wird. Es lässt sich immerhin einwenden, dass solche Processe nur im tetanisirten Muskel stattfinden und Schlüsse auf normale Muskelcontractionen nicht voll berechtigt sind. Gegen diesen Einwurf lässt sich nichts sagen, ich bin nicht im Stande, ihn durch einen Beweis zu widerlegen, aber eben so wenig wären jene, welche diesen Einwurf erheben wollten, im Stande, eine auf Versuche gegründete Stütze für dessen Berechtigung zu erbringen.

Im Anhang zu seinen kritischen Bemerkungen¹⁾ wendet sich Schenck dagegen, dass ich Pflüger's Theorie bei Seite thue. „So lange Seegen die Theorie Pflüger's nicht durch eine bessere zu ersetzen vermag, ist er nicht berechtigt, sie bei Seite zu thun, er selbst giebt keine Vorstellung von der Art, wie sein Blutzucker im Muskel zerlegt wird. . . . Wenn Seegen gegen Pflüger vorbringt, dass die mechanische Arbeitsleistung des Muskels durch Oxydation von Kohlehydraten zu stande kommen kann, so über-

1) l. c.

sieht er dabei ganz, dass dies mit der Pflüger'schen Theorie nicht im Widerspruch steht, dass vielmehr die Pflüger'sche Theorie die Erklärung dieses Vorganges giebt, die Seegen selbst zu geben sich nicht bemüht.“ Schenck hat vollkommen recht, ich habe nie eine Erklärung erbracht über die Art und Weise wie bei der Muskelaction die chemische Spannkraft sich in lebendige Kraft umsetzt, ich habe aber auch diese Erklärung nie angestrebt. Es war durch die Arbeiten von Smith, von Voit und insbesondere durch den Versuch von Fick und Wislicenus festgestellt worden, dass nur die Kohlehydrate die Kraftquelle für die Arbeitsleistung des Körpers sein können. Ich habe, ohne dieser Frage näher zu treten, meine Arbeiten über Zuckerbildung im Thierkörper ausgeführt. Ich hatte durch eine ganze Reihe von Versuchen Bernard's Entdeckung, dass die Leber Zucker bilde, so gekräftigt, dass diese Function der Leber, die in Folge der Arbeiten von Pavy und Ritter von fast allen deutschen Physiologen geleugnet war, heute unerschütterlich feststeht. Ich habe aber auch den grossen Umfang dieser Function, der selbst von Bernard nicht geahnt war, kennen gelehrt und ich gelangte durch annähernde Feststellung der Grösse der Zuckerbildung dahin, zu ermitteln, dass, mindestens bei ausschliesslicher Fleischkost, ein Thier nahezu den gesammten Kohlenstoff des für den Beharrungszustand nöthigen Fleischfutters für die Bildung von Zucker verwendet. Daraus ergab sich mit zwingender Nothwendigkeit, dass in dem gebildeten Blutzucker dem Thiere die Spannkräfte für seine Arbeitsleistung zugeführt werden. Es war das keine „Blutzuckerhypothese“, wie Schenck sieht ausdrückt, sondern das sich von selbst ergebende Corolar der ermittelten Thatsachen. Wie der Muskel diese Spannkräfte verwerthet, ob „die Molecüle, die direct als Quelle der Muskelkraft dienen“, organisirt sein müssen und wie diese Organisation zu stande kommt, darüber habe ich kein Urtheil, und es ist das ausschliessliche Verdienst Pflüger's, für die Art der Verwerthung der dem Muskel zugeführten Spannkräfte eine geistreiche Hypothese erdacht zu haben.

In seiner Arbeit „die Quelle der Muskelkraft“¹⁾ ging Pflüger ebenfalls von durch viele Monate fortgesetzten Fütterungsversuchen mit magerem Fleisch aus, er erörterte den Arbeitswerth des im Fleische zugeführten Stickstoffs, und gelangte zu dem Resultate,

1) Pflüger's Archiv. Bd. L.

dass für die grosse Arbeitsleistung, welche das Thier ausgeführt hatte, 42,9 % des im Stickstoff vorhandenen Kraftvorrathes in mechanische Arbeit umgesetzt wurden! Für das „Wie“ der Verwerthung von Fett und Kohlehydraten hat Pflüger in jener Arbeit mehrere „Möglichkeiten“ aufgestellt, und erst später trat die interessante Hypothese über die Art der Verwerthung der zugeführten Spannkraft in klareren Umrissen hervor, und wurde diese in den Vordergrund gestellt. Vor längerer Zeit schrieb mir ein befreundeter Physiolog: „Ich habe nie begriffen, warum die These: Kraftquelle der Muskelarbeit ist der Zucker, und die Vorstellung Pflüger's sich ausschliessen sollen. Es sind Aussagen über ganz verschiedene Fragen. Ihre These sagt gar nichts aus über den Vorgang, durch welchen der Zucker verbrannt und seine Spannkraft zu kinetischer Energie wird. Die Vorstellung Pflüger's betrifft nur diesen Vorgang. Wenn Pflüger Recht hat und wirklich, um es grob zu formuliren, eine chemische Verbindung von Eiweiss und Zucker bei der Contraction immer verbrannt wird, um sich alsbald wieder zu restituiren, so steht das mit Ihrem Satze in gar keinem Widerspruche, denn es betrifft nicht die Quelle der Energie, das Material, sondern nur den Modus der Verbrennung des Materials. . . .“ Ich freue mich, dass Schenck, der ehemalige Assistent Pflüger's, diese Anschauung fast mit denselben (von mir durch gesperrten Satz hervorgehobenen) Worten ausspricht.

XXXII.

Muskelarbeit und Glycogenverbrauch.

(Archiv für Anatomie und Physiologie 1896.)

III.

Die zahlreichen Versuche, die ich über den Glycogenverbrauch bei tetanischer Nerven- oder Muskelreizung angestellt habe, gestatten es nicht, wie ich gehofft hatte, in unzweifelhafter Weise die Frage zu beantworten, ob und inwieweit die in dem Muskelglycogen enthaltene chemische Energie für die normale Körperarbeit zu genügen im Stande sei. Es ergab sich in allen Versuchen als unzweifelhafte Thatsache, dass schon bei mässiger Arbeitsleistung ein grosser Glycogenverbrauch stattfindet, und dass in der geleisteten Arbeit im Durchschnitte kaum 5 % der in dem verbrauchten Glycogen enthaltenen Spannkraft verwerthet werden. Wenn bei der normalen Arbeitsleistung ein ähnlicher Glycogenverbrauch stattfände, wäre es zweifellos entschieden, dass das Muskelglycogen nicht die Kraftquelle für die normale Arbeitsleistung des Thierkörpers sein könne. Es haben diese Versuche auch gelehrt, dass dieser Glycogenverbrauch zum Theil nicht bloss auf Rechnung der in mechanischer Leistung zum Ausdruck kommenden Muskelarbeit zu beziehen sei. Bei den Versuchen mit Nervenreizung kommt ein Theil des Glycogenverlustes schon auf Rechnung der Nervendurchschneidung, und auch bei der directen Muskelreizung, bei welcher die Nerven intact blieben, dürfte ein Theil des Glycogenverbrauches durch eine im Muskel vor sich gehende, von der Grösse der Contractionen ganz unabhängige Arbeit veranlasst sein. Für diese Deutung spricht der Glycogenverlust, welcher bei tetanischer Reizung der Muskel an curarisirten Thieren beobachtet wurde. Bei diesen war kaum eine Contraction wahrzunehmen, es muss also eine andere im Muskel vor sich gehende Veränderung auf Kosten des Glycogenverbrauches stattgefunden haben. Es ist nun sehr denkbar, dass auch bei der

normalen Muskelthätigkeit die gleiche nicht näher gekannte innere Arbeit stattfindet, welche so grosse Glycogenmengen in Anspruch nehmen kann, und damit wäre es entschieden, dass das vorhandene Glycogen nicht im Stande ist, als Kraftquelle für die Muskelleistung zu dienen. Aber es fehlt an jedem Beweise für die Feststellung der Identität der normalen Muskelarbeit mit jener, die durch tetanische Reizung bewirkt ist, und Schlüsse von letzterer auf erstere könnten daher nicht als einwandfrei gelten. Ich habe darum einen anderen Weg eingeschlagen, um die Frage zu beantworten, ob das im Körper vorhandene Muskelglycogen für normale Körperarbeit ausreichen könne.

E. Külz¹⁾ hat eine Reihe werthvoller Versuche über den Einfluss angestrenzter Bewegung auf Glycogenverbrauch angestellt. Er kam zu dem Resultate, dass das Muskelglycogen durch angestrenzte Muskelthätigkeit sehr beträchtlich abnehme. Külz hat im Ganzen vier Versuche ausgeführt an vier Hunden. Zwei dieser Hunde zogen durch eine genau festgestellte Zeit einen Wagen, dessen Gewicht bekannt war, mit oder ohne Belastung. Die zwei anderen ganz kleinen Hunde liefen durch eine bekannte Zeit im Tretrade. Nach Ablauf der Arbeit wurden die Hunde getödtet, gewogen und in der Leber, im Herzen (bei zwei Hunden), wie in einer Körperhälfte der Glycogengehalt bestimmt. In der Leber wurden bei allen Thieren nur kleine Glycogenmengen gefunden, nämlich; 0,16, 0,05, 0,67 %, Spuren. Das Herz enthielt beim ersten Thiere 0,6, beim zweiten Thiere 0,14 %. Als absoluter Glycogenbestand wurde gefunden beim Thiere I 52 Grm., beim Thiere II 3,4 Grm., beim Thiere III 8,2 Grm. und beim Thiere IV 4,06 Grm. Daraus berechnet Külz den Glycogengehalt pro Kilo Thier, für das Thier I mit 1,16 Grm. = 0,11 %, für das Thier II mit 0,2 Grm. = 0,02 %, für das Thier III mit 1,6 Grm. = 0,16 % und für das Thier IV mit 0,66 Grm. = 0,06 %. Bei genauer Analyse der gewonnenen Resultate kann man nur sagen, dass das Leber-Glycogen sehr beträchtlich schwindet, da es in drei von vier Fällen auf sehr kleine Mengen und selbst auf Spuren gesunken ist. Anders gestaltet sich die Anschauung über den Gesamt-Glycogenbestand, wenn man diesen auf den Muskelbestand der Thiere zurückführt. Da der Glycogengehalt in verschiedenen

1) Carl Ludwig-Festschrift. 1890.

Muskelpartien ein verschiedener sein kann, hat Külz die grosse Mühe nicht gescheut, und das macht seine Arbeit besonders werthvoll, den Glycogengehalt einer ganzen Körperhälfte des enthäuteten und ausgeweideten Thieres durch directe Untersuchung festzustellen. Er hat aber dann die gefundene Glycogenzahl auf das Gesamtgewicht dieser Körperhälfte mit Abzug der Knochen vertheilt und kam so in Bezug auf das Muskelglycogen zu einem Procentsatz, der unter der Wirklichkeit steht. Das Resultat wird wesentlich modificirt, wenn man die gefundene Glycogenmenge auf den Fleischgehalt des Thieres, auf die Muskeln, vertheilt. So fand Külz z. B. im Versuche I in den beiden Körperhälften 49 Grm. Glycogen. Er vertheilte diese Menge auf das Gewicht dieser zwei Hälften von 28,9 Kg. und berechnete als Glycogengehalt 0,17 %. Wird aber dieser Glycogengehalt auf die Muskeln allein berechnet, nämlich auf 40 % des Gesamtkörpergewichtes, erhält man als Glycogengehalt 0,26 %; und diese Berechnung ist unzweifelhaft die richtige, den Thatsachen entsprechende. Ich hatte oft Gelegenheit, den genau herauspräparirten *M. quadriceps* des Hundes zu wägen, und nach sorgfältigem Abpräpariren von Fett und Sehnen abermals zu wägen. Es stellte sich heraus, dass nahezu 15 % des ursprünglichen Gewichtes auf Rechnung von Fett und Sehnen kommen. In anderen Körperpartien dürften Fett und andere Gewebelemente einen noch grösseren Bruchtheil bilden. Wenn aber durch diese Berechnung die Zahlen etwas modificirt sind, bleibt es immerhin feststehend, dass das Muskelglycogen in Folge der angestregten Arbeit abgenommen hat, und diese Abnahme bei normaler Arbeitsleistung findet sich in voller Uebereinstimmung mit jener, welche S. Weiss und ich bei tetanischer Muskelreizung gefunden haben.

Die Versuchsergebnisse von Külz werden nicht selten als Beweis angeführt, dass die Arbeitsleistung auf Kosten des Glycogens stattgefunden hat. Külz selbst hat die gefundenen Resultate nie so gedeutet, und es besteht auch für diese Deutung keine Grundlage, da in den Versuchen von Külz kein Anhaltspunkt vorhanden ist, der über das Verhältniss zwischen geleisteter Arbeit und Glycogenverbrauch einen Aufschluss geben könnte. Die geleistete Arbeit wird bekanntlich in Kilogrammometer gemessen, und dazu müssen zwei Factoren festgestellt sein, nämlich der zurückgelegte Weg und das gehobene, bezw. gezogene Gewicht. Külz hat mit grosser Genauigkeit angegeben, wie schwer das Thier, der Wagen und dessen

Belastung war und wie lange, d. h. wie viel Stunden und Minuten, derselbe gezogen wurde. Ueber die Länge des Weges, welchen das Thier gemacht, ob derselbe horizontal oder ansteigend war, findet sich keine Angabe, und das Gewicht des Wagens und seiner Belastung genügt nicht, um zu erfahren, wie viel von diesem Gewichte das Thier wirklich gezogen hat. So werthvoll also auch die Versuche von Külz sind, so können sie doch für die Beantwortung der Frage, ob und wie weit das Glycogen als Kraftquelle benutzt wird, nicht herbeigezogen werden.

Ich habe für meine Versuche folgenden Weg eingeschlagen. Ich liess meine Versuchsthiere sehr grosse gemessene Arbeitsleistungen ausführen, ermittelte die Glycogenmenge, welche für diese Arbeitsleistung nöthig wäre, und verglich die so gefundene Zahl mit der erfahrungsgemäss in den Gesamtmuskeln vorhandenen Glycogenmenge. Diese letzte Ziffer ist keine feststehende, sie ist sogar bei einzelnen Thieren grossen Schwankungen unterworfen. Es waren darum nur jene Schlüsse berechtigt, welche ein arges Missverhältniss zwischen dem durch Rechnung gefundenen Glycogenbedarf und dem durch die Erfahrung ermittelten Maximum des Glycogengehaltes der Muskel ergaben.

Die Arbeitsleistung geschah in folgender Weise. Ein kräftiger Hund wurde durch einige Tage mit Fleisch und Fett gefüttert, genau gewogen, und morgens an einen belasteten Wagen gespannt, dessen Gewicht, wie das der Belastung, genau bekannt war. Da das Thier, wenn der Wagen erst ins Rollen kommt, durchaus nicht dessen ganzes Gewicht zieht, sondern nur einen überraschend mässigen Bruchtheil desselben, und dieser Bruchtheil auch sehr wechselnd ist nach der Beschaffenheit des Weges, habe ich nach allerlei Irrwegen auf den Rath von Prof. Zuntz, für den ich ihm sehr dankbar bin, das Thier an den Ring einer Federwaage gespannt, welche mit dem Wagen eng verbunden war. Der Zeiger der Waage giebt die Grösse des Gewichtes, welches das Thier wirklich gezogen hat. Wie bereits erwähnt, wechselt diese Grösse nach Beschaffenheit des Weges, ob derselbe trocken und glatt, oder ob er kothig, vom Regen aufgeweicht und schlüpfrig ist. Es muss daher die Ziffer, auf welcher der Zeiger steht, oft abgelesen werden; es geschah in meinen Versuchen dreimal, während das Thier 1 Km. Weg zurücklegte, und es wird aus der Summe der gefundenen Ziffern das Mittel genommen. Es entspricht dieses Mittel gewiss nicht genau der wirklich gezogenen Gewichtsmenge, aber

es dürfte doch der Wahrheit nahe kommen. Das Thier ging von zwei Menschen geleitet, der eine derselben war mein sehr verlüsslicher intelligenter Laboratoriumsdiener, längs der Chaussee, an welcher der Weg in Kilometern durch Kilometersteine bezeichnet war; bei jedem solchen Steine wurde die Kilometerzahl und die Zeit, welche zur Zurücklegung des Kilometers gedient hatte, in ein mitgenommenes Register eingetragen. Die Endstation bildete immer ein Ort mit einem Bürgermeisteramt, und von dort hatte der Diener eine amtliche Bestätigung mitzubringen, dass und um welche Stunde er mit dem Hundegespann dahin gelangt war. Damit waren die beiden Elemente, die für die Berechnung der Arbeitsleistung nöthig waren, gefunden. Wäre das Thier emporgestiegen, konnte durch Multiplication des Weges in Meter mit dem gehobenen Gewicht die Grösse der Arbeitsleistung in Kilogramm-meter ausgedrückt werden. Aber der Weg, den das Thier zurückgelegt hat, war ein nahezu horizontaler, und es fehlte bis vor einiger Zeit an einer sicheren Methode, die Arbeitsleistung auf horizontalem Wege zu messen. Diese Lücke ist jetzt durch Zuntz¹⁾ und seine Schüler ausgefüllt worden. Zuntz berechnete nämlich im Mittel aus acht Versuchen bei horizontalem Gange und fünf Versuchen beim Bergaufsteigen an einem 27 Kg. wiegenden Hunde die Sauerstoffmenge, welche das Thier verbraucht für 1 Mtr. Horizontalbewegung per Kilo Körpergewicht, und in anderen Versuchen den Sauerstoffverbrauch für 1 Kg. M. Arbeit durch Heben des eigenen Körpers; jener betrug 0,2518 Ccm., dieser 1,5704 Ccm. Unter der berechtigten Annahme, dass dieselbe Arbeit von unseren Muskeln unter normalen Verhältnissen immer mit gleichem Sauerstoffverbrauch einhergeht, folgt aus diesen Zahlen, dass die horizontale Fortbewegung von 1 Kg. Gewicht um 1 Mtr. einer Arbeitsleistung von $\frac{0,2518}{1,5704} = 0,1603$ Kgr. M. entspricht. Wir haben also in unseren

Versuchen die Ziffer des Weges mit der Ziffer der gezogenen Last und weiter mit 0,1603 zu multipliciren und erhalten damit die Arbeitsleistung des Thieres in Kilogramm-meter.

Um zu ermitteln, wie gross der Glycogenverbrauch sein müsste, um diese Arbeit zu leisten, können wir zwei Wege einschlagen,

1) Zuntz und Lehmann, Landwirthschaftliche Jahrbücher. 1889. G. Katzenstein, Ueber die Einwirkung der Muskelthätigkeit auf den Stoffverbrauch. Pflüger's Archiv. Bd. II.

1. wenn wir mit Fick¹⁾ annehmen, dass bei Muskelarbeit „reichlich der vierte Theil der Arbeit chemischer Kräfte für äussere mechanische Wirkungen verwendet werde.“ Die bei vollständiger Verbrennung des Glycogens entstehende mechanische Spannkraft können wir in runder Zahl mit 4 Calorien für 1 Grm. ansetzen. Für mechanische Arbeitsleistung käme also der vierte Theil des Energievorrathes, also 1 Calorie zur Verwendung, und diese würde im Stande sein 425 Kgr. M. Arbeit zu leisten. Der zweite Weg wäre der, dass auf Grundlage der durch die Versuche von Zuntz und seiner Schüler ermittelten Ziffer über den Mehrverbrauch von Sauerstoff bei der Steigerung über jenen in der Ruhe, der Sauerstoffverbrauch bei der geleisteten Arbeit festgestellt würde. Mit Hülfe der genau gekannten Ziffer für die Menge von Sauerstoff, welche für die Verbrennung von 1 Grm. Glycogen erforderlich ist, liesse sich die Menge des Glycogens berechnen, welche erforderlich gewesen wäre, um die ermittelte Arbeit zu leisten. Die Sauerstoffmenge, welche ein Thier bei Leistung von 1 Kg.M. mehr verbraucht als in der Ruhe, beträgt 1,57 Ccm. und für die Verbrennung von 1 Grm. Stärke bzw. Glycogen sind erforderlich 1,1857 Grm. O. Durch Multiplication der gefundenen Arbeitsziffer in Kilogramm-meter mit 1,57 erhält man die verbrauchte Sauerstoffziffer in Cubikcentimeter. Da 1000 Ccm. = 1,43 Grm. O, könnte man die Ziffer der Cubikcentimeter in Gramme umwandeln und diese durch 1,185 (die Ziffer der Sauerstoffmenge in Grammen, welche nöthig ist zur Verbrennung von 1 Grm. Stärke) getheilt, giebt die Menge des verbrauchten Glycogens. Bei dieser Methode steht ein Factor, der Sauerstoffverbrauch, unzweifelhaft fest und bildet einen sicheren Ausgangspunkt für die Berechnung.

• Ich theile nun nachfolgend die gemachten Versuche mit.

Versuch I.

Hund, 26,8 Kg. schwer, hat in drei vorausgehenden Tagen in zwei Portionen je 400 Grm. Fleisch und 100 Grm. Fett erhalten. Letzte Fütterung am Vorabend des Versuches. Am 29. 2. 1896 um 8 Uhr früh wurde der Hund an die an einem Wagen befestigte Federwaage gespannt. Das Gewicht des Wagens war 29,5 Kg. und auf dem Wagen lagen 45,5 Kg. Eisenstücke. Der Hund ging 10¹/₂ Km.; nach 7 Km. wurde 10 Minuten Rast gehalten. Die

1) A. Fick, Compendium der Physiologie. 1891. S. 36. 4. Aufl.

einzelnen Kilometer wurden zurückgelegt in 22'—14'—15'—16'—15'—18'—20'—17'; im Durchschnitt 17' per Kilometer. Mittags wurde Rast gehalten durch 1 Stunde 45'. Während der Rast hatte das Thier einen Theelöffel Fleischextract, in Wasser gelöst, bekommen. Auf dem Rückwege hatte das Thier für die Zurücklegung eines Kilometers durchschnittlich 19' gebraucht. Das Thier war bei der Heimkehr nicht erschöpft, der Gewichtsverlust betrug 250 Grm. Während des ganzen Weges wurde der Zeiger auf der Federwaage dreimal per Kilometer abgelesen und die Ziffern aufgeschrieben. Auf dem ersten, Wien naheliegenden Theile des Weges war die Zuggrösse 14, 22, 15, 12, 20, 13, 15 Kg.; der letzte Theil des Weges war sehr kothig und das gezogene Gewicht stieg auf 40, 32, 45, 49, 52, 55, 53 Kg. Als Mittel aus 63 Ablesungen ergibt sich 19 Kg. als gezogenes Gewicht. Dazu kommt das Thiergewicht von 26,6 Kg.

Die Summe der Arbeit ist $= 21000 \text{ m} \times 45,6 \times 0,1603 = 153503 \text{ Kg.-M.}$

Wenn wir mit Fick annehmen, dass etwa für 25 % des wirklichen Energiewerthes des verbrauchten Glycogens Arbeit geleistet wird, so erhalten wir als Summe des verbrauchten Glycogens 361 Grm. und diese, auf den Glycogenbestand von 10,6 Grm. Muskel vertheilt, ergibt als Glycogengehalt von 1 Kg. Muskel 35,2 Grm. $= 3,5 \%$. Wenn wir mit Zuntz aus dem Sauerstoffverbrauche den Glycogenverbrauch des Thieres ermitteln wollen, ergibt sich folgende Berechnung: für 1 Kg.-M. Steigarbeit ist verbraucht 1,57 Ccm. Sauerstoff, also $153503 \times 1,57 = 240999,71 \text{ Ccm. Sauerstoff} = 34462,7 \text{ Grm. O.}$ Zur Verbrennung von 1 Grm. Stärke, bezw. Glycogen ist erforderlich 1,185 Grm. O. Die Menge des verbrauchten Sauerstoffs entspricht 290 Grm. Glycogen, es müssten also per Kilogramm Muskel enthalten gewesen sein 27 Grm. Glycogen $= 2,77 \%$.

Versuch II.

Dasselbe Thier wurde, nachdem es durch vier Tage dieselbe Nahrung erhalten hatte, am 5. 3. 1896 zu einem zweiten Versuche benutzt. Das Thier wog vor dem Auszuge (nüchtern) 26,7 Kg., es wurde an den wie früher belasteten Wagen, und zwar an die Federwaage gespannt. Der Hund machte an diesem Tage einen Weg von 27 Km. (13½ Km, bis Gerasdorf und zurück). Der Weg war etwas kothiger als das vorige Mal. Das Kilometer wurde im

Durchschnitte in 20 Minuten zurückgelegt. Die wirklich gezogene Last betrug im Mittel aller Registrirungen 23,5 Kg., zu dieser das Thiergewicht von 26,7 Kg. addirt, giebt 50,2 Kg. Die geleistete Arbeit betrug $27000 \times 50,2 \times 0,1603 = 217250,6$ Kg., giebt nach Fick durch 425 dividirt 511,2 Grm. Glycogen in der Gesamtmusculatur von 10,7 Kg. = 47,7 per Kilogramm = 4,7 %.

Aus dem Sauerstoffverbrauch berechnet, erhält man als verbrannt 411,6 Grm. Glycogen = 38,4 per Kilogramm = 3,8 %.

Versuch III.

Dasselbe Thier hat durch zwei Tage die frühere Nahrung genommen, wurde am 8. 3. wieder an einen mit demselben Gewichte belasteten Wagen (bezw. Federwaage) gespannt, und begann, wie immer, nüchtern um 7 Uhr 35 Min. die Ausfahrt bei erträglich gutem Wetter. Nach zwei Stunden trat ein Unwetter ein, zuerst Hagel, dann dichter Regen und heftiger Nordwestwind, der den ganzen Tag dauerte.

Während der ersten Kilometer zeigt die Federwaage 16, 22, 14, 14, 19, 16, 16, 11, 20 Kg. Vom 6. Kilometer, nachdem es eine Stunde geregnet hatte, zeigte der Zeiger der Federwaage 58—65—62—67—69—64 und diese letzten Zahlen blieben während der ganzen Rückfahrt gleich. Das Minimum war 62, das Maximum 69. Als Mittel aus allen Ablesungen ergibt sich 44 Kg. als gezogene Last. Das Gewicht des Thieres von 26,7 Kg. dazu addirt, ergibt 70,7 Kg. Vor dem Regen legte das Thier 1 Km. in 19 Minuten zurück, während des Regens brauchte es für 1 Km. 27 Minuten.

Das Thier hat einen Weg von 21 Km. zurückgelegt, bezw. $21000 \times 70,7 \times 0,1603 = 237997$ Kg.-M. Arbeit geleistet. Es wären dazu nöthig gewesen, nach Fick, 560 Grm. Glycogen = 54,8 Grm. per Kilogramm Muskel = 5,48 %. Auf Grundlage des Sauerstoffverbrauches 42 Grm. pro Kilogramm = 4,2 %.

Das Thiergewicht war bei der Heimkehr 26,5 Kg.

Versuch IV.

Thier 39,5 Kg., wurde durch acht Tage mit Fleisch und Fett gefüttert. Bei sehr schönem Wetter wurde am 21. 3. morgens die Ausfahrt gemacht; der Wagen war mit 80 Kg. Eisen beladen, das Thier zog wieder an der Federwaage. Die Fahrt ging abermals bis Gerasdorf, also Hin- und Rückweg 27 Km. Das Thier ging

fast gleichmässig 1 Km. in 17—19 Minuten. An der Waage wurden 72 Ablesungen gemacht; die höchste Zugleistung, die aber nur zwei- bis dreimal sich wiederholte, betrug 29 Kg. Das Mittel aus allen Registrirungen war 18 Kg. Die Arbeitsleistung betrug 248865 Kg. M. Es berechnet sich, wenn Glycogen das Arbeitsmaterial gewesen wäre, auf 16 Kg. Muskel, nach Fick, 585 Grm. = 36 Grm. per Kilogramm = 3,6 %.

Mit Zugrundelegung des Sauerstoffverbrauches mussten per Kilogramm vorhanden gewesen sein 31 Grm. = 3,1 %.

Versuch V.

Dieser Versuch erstreckte sich über zwei Tage, es hat nämlich das Thier, wie immer, am Vorabende des Versuches die gewöhnliche Nahrung erhalten und während der beiden Versuchstage nichts Anderes, als im Wasser gelöstes Fleischextract genommen. Das Wetter war beide Tage (24. und 25. März) schön, der Weg trocken. Auf den gewöhnlich benutzten Wagen wurden 205 Kg. Eisen aufgeladen. Das Thier machte an jedem der beiden Tage einen Weg von 27 Km. Das Thiergewicht war bei der Ausfahrt am 1. Tage 38,4 Kg., bei der Rückkehr 38,29 Kg., bei der Ausfahrt am 2. Tage 38,2 Kg., bei der Heimkehr 37,1 Kg.

Am 2. Tage Abends war das Thier recht erschöpft, am nächstfolgenden Morgen sehr frisch.

Am 1. Tage betrug die Zugarbeit aus dem Durchschnitte aller Registrirungen 68,5 Kg., am 2. Tage, als das Thier mühsam ging, 73 Kg.

Die geleistete Arbeit war

am 1. Tage $27000 \times 106,8 \times 0,1603 = 462224$ Kg. M.

am 2. Tage $27000 \times 110,5 \times 0,1603 = 478255$ Kg. M.

Arbeitsleistung beider Tage . . . = 940479 Kg. M.

Wenn für die Leistung von 425 Kg. M. der Verbrauch von 1 Grm. Glycogen gerechnet wird, hätte das Thier verbraucht 2212,8 Grm., diese auf 15,2 Kg. Muskel vertheilt (das Thiergewicht im Mittel dieser zwei Arbeitstage zu 38 Kg. angenommen) giebt per Kilogramm Muskel 145,5 Grm. = 14,5 Procent.

Auf Grundlage des Sauerstoffverbrauches, nach Zuntz berechnet, wären verbrannt worden 1781,8 Grm. Glycogen. Es müssten im Kilogramm Muskel vorhanden gewesen sein 110,6 Grm. Glycogen = 11,0 %.

Nachstehende Tabelle giebt die erhaltenen Resultate.¹⁾

Versuchs- nummer	Thier- gewicht in Kgrm.	Zurück- gelegter Weg in Km.	Gezogene Last in Kgrm.	Geleistete Arbeit in Kg. M.	Erforderter Glycogengehalt in Grm. per Kgrm. Muskel	
					nach Fick	nach Zuntz
I	26,8	21	45,6	153 503	35,2	27,7
II	26,7	27	50,2	217 270	47,7	38,4
III	26,6	21	70,7	237 997	54,8	42,0
IV	39,5	27	57,5	248 865	36,0	31,0
V	38	54	108,6	940 479	145,5	110,6

Wir erfahren aus den vorstehenden Versuchen, wie viel Glycogen erforderlich gewesen wäre, wenn dasselbe die Spannkkräfte für die geleistete Arbeit geliefert hätte. Leider ist es durch die Natur der Versuche ausgeschlossen, zu ermitteln, wie viel Glycogen in Wirklichkeit in den Muskeln vorhanden war; aber es ist wohl nicht gewagt, wenn wir uns durch Beobachtungen, die an zahlreichen anderen Thieren gemacht wurden, leiten lassen. Ich habe den Glycogengehalt der Oberschenkelmuskeln an mehr als 50 Hunden festzustellen Gelegenheit gehabt. Ungefähr 40 dieser Analysen sind in dem I. und II. Theile dieser Abhandlung mitgetheilt. In dem grössten Theile dieser Analysen fand ich einen Glycogengehalt zwischen 0,3 bis 0,4 %; ein Gehalt von 0,5 bis 0,6 % findet sich viel seltener; und nur wenn die Thiere zum Zwecke der Glycogenbildung zu ihrer Nahrung reichlich Zucker erhielten, war der Gehalt zwischen 0,7 bis 0,8 %. Ein einziges Mal fand ich den Gehalt von 0,9 % und einmal, es war an einem curarisirten Thier (der Versuch ist nicht mitgetheilt), war der Gehalt 1,2 %. Ich glaube mit vollem Rechte aus dem Durchschnitte aller meiner Analysen den Glycogengehalt normal genährter Hunde mit 0,4 bis 0,5 % annehmen zu dürfen. Nun ist es zwar bekannt, dass das Glycogen nicht durch alle Muskeln des Körpers gleichmässig vertheilt ist, aber die Differenzen bewegen sich in mässigen Grenzen und es ist nicht anzunehmen, dass gerade die Oberschenkelmuskeln das Minimum von Glycogen enthalten sollen, und dürfte vielleicht die in diesen Muskeln gefundene Menge als das Mittel des Glycogen-

1) Versuche auf dem Tretrade haben mir bis jetzt noch kein verwerthbares Resultat gegeben, weil ich noch keinen Hund gefunden habe, mit welchem ich den Versuch länger als eine Stunde fortsetzen konnte, sie wurden rasch matt oder dyspnoisch. Einer stürzte plötzlich todt nieder.

gehaltes der Muskeln anzusehen sein, oder mindestens nicht tief unter diesem Mittel stehen. Und dieser Glycogengehalt steht unendlich weit zurück gegen jenen, welcher erforderlich gewesen wäre, um als Kraftquelle für die geleistete Arbeit zu dienen. In den fünf Versuchen gelangen wir auf Grundlage des von Zuntz festgestellten Sauerstoffverbrauches zu folgenden Ziffern: Zweimal müsste der Glycogenbestand 3 %, zweimal 4 % und im letzten Doppelversuche sogar 11 % betragen haben. An das Vorhandensein solcher Glycogenmengen ist absolut nicht zu denken. Wenn der erfahrungsmässig festgestellte Glycogengehalt mit dem hypothetischen verglichen wird, und wenn jener wirklich ausschliesslich für Muskelarbeit verwendet worden wäre, hätte er im besten Falle etwa 10 bis 15 %, und im letzten Versuche kaum 5 % der für die Arbeitsleistung erforderlichen chemischen Energie liefern können. Dabei ist aber noch weiter zu berücksichtigen, dass wahrscheinlich bei dem letzten Versuche die Arbeitsfähigkeit des Thieres nicht erschöpft war und dass nach einiger Erholung, selbst ohne Nahrung, am dritten Tage noch eine Arbeitsleistung möglich gewesen wäre.

Diese Versuche stellen es als unzweifelhaft fest, dass das Muskelglycogen entweder gar nicht oder nur zum allerkleinsten Theile die Kraftquelle für die normale Arbeitsleistung des Thieres bildet.

Nachtrag.

Ich hatte ein kurzes Resumé der vorstehenden Arbeit¹⁾ mitgetheilt. Unmittelbar nach Erscheinen desselben hatte Herr Professor N. Zuntz die grosse collegiale Freundlichkeit mich darauf aufmerksam zu machen, dass meine Arbeit mit zwei Irrthümern belastet sei. Der erste, sehr wahrscheinliche Irrthum betreffe die Zugleistung der Hunde, diese könne nach den Erfahrungen, die an Pferden gemacht sind, unmöglich so gross sein, wie sie in meinen Versuchen gefunden wurden. Der zweite, zweifelloose Irrthum bezieht sich auf Berechnung des Arbeitswerthes der Zugleistung. Ich habe diesen so berechnet wie die Arbeitsleistung des sich auf horizontalem Boden bewegenden Thieres und damit den Arbeitswerth viel zu gering angenommen. Auf Grundlage des Sauerstoffverbrauches hat Zuntz gefunden, dass die Arbeitsleistung bei Horizontalbewegung

1) Centralblatt f. Physiologie 1896, Heft 7.

ungefähr $\frac{1}{6}$ der Arbeitsleistung bei Steigarbeit betrage. Dieses Verhältniss bezieht sich aber nur auf Berechnung des Arbeitsaufwandes, der nöthig ist, um das Eigengewicht des Thieres um 1 Mtr. fortzubewegen. Ich habe irrthümlicher Weise dieses Verhältniss zwischen Steigarbeit und horizontaler Fortbewegung auch auf die Zugleistung ausgedehnt. Prof. Zuntz hat, wie er mir brieflich mittheilt, gefunden, dass der Sauerstoffverbrauch für 1 Kg. M. Zugarbeit beim Hunde 1,66 Ccm. beträgt. Die Arbeitsleistung aus dem Sauerstoffverbrauch berechnet, stellt sich sogar noch beträchtlich höher, als bei Steigarbeit.

Der Irrthum bei Berechnung der Zugleistung war mir anfangs unverständlich. Die Federwaage war auf ihre Genauigkeit geprüft, und sie ergab bei Wägung von 10 bis 100 Kg. nur eine Differenz von $\pm \frac{1}{4}$ Kg. Auf die Ehrlichkeit der Aufschreibungen meines erprobten Dieners konnte ich mich verlassen. Aber der Irrthum wurde zum grossen Theile ersichtlich, als ich selbst mit Hülfe eines jungen Collegen einige Controlversuche ausführte. Es stellte sich heraus, dass der Zeiger der Federwaage, trotz gleich bleibender Belastung immer vorwärts und rückwärts geht, und dass diese Schwankungen innerhalb weiter Grenzen sich bewegen. Im Allgemeinen verhalten sich die Differenzen in der Grösse des Ausschlages wie 1 : 3, aber auch das Verhältniss wie 1 : 4 und 1 : 5 ist nicht selten, wenn das Terrain auch nur leise ansteigt. Der längste Versuch, den ich ausführte, dauerte $1\frac{1}{2}$ Stunde Hin- und Rückweg. Ich machte ihn auf einer fast ebenen, aber kothigen Strasse in der Umgebung von Aussee. Das Gewicht des Hundes war 62 Kg., er zog 218 Kg. (Wagen und aufgeladene Steine). Beim Anziehen zeigte die Federwaage 35 bis 40 Kg., während des Rollens bewegte sich der Zeiger zwischen 10, 25 und 30 Kg.

In einem zweiten Versuche, in einem ebenen, gut gepflasterten Hofe, den Herr College Dr. Kerry für mich in Wien ausführte, mit einem Hunde von 30 Kg. und Wagen sammt Belastung von 180 Kg. schwankte der Zeiger der Federwaage zwischen 5 und 15 Kg.

Bei den, in vorstehender Arbeit mitgetheilten Versuchen ist ein doppelter Fehler begangen worden. Die Federwaage hat einen doppelten Kreis, einen äusseren, der in Kilo getheilt ist, von 1 bis 100, und einen inneren, der in Wiener Pfunde getheilt ist, 180 Pfund = 100 Kg. Die Spitze des Zeigers weist auf die Kiloziffer, trotzdem hat, wie ich erst nachträglich ermittelte, der Diener

stets die von dem Zeiger getroffenen Ziffern des inneren Kreises abgelesen, und dadurch wurden die Aufzeichnungen, da sie als Kilo bezeichnet wurden, fast um die Hälfte zu gross. Er hat ferner bei allen seinen Ablesungen stets den grössten Ausschlag, also den höchsten Werth der Zugleistung aufgeschrieben. Wie gross der dadurch entstandene Fehler ist, kann nicht mit Bestimmtheit ermittelt werden. Bis zu einer gewissen Grenze, und zwar bis zu einer ziemlich weiten Grenze, wird der Fehler beim Ablesen die Genauigkeit solcher Versuche stets beeinflussen.

In den mitgetheilten Versuchen ist die angegebene Zugleistung viel zu klein angesetzt.

Um den richtigen Arbeitswerth in den mitgetheilten Versuchen wenigstens annähernd zu finden, mussten die Irrthümer möglichst eliminirt werden und ich habe dies in folgender Weise gethan: In den von mir ausgeführten Versuchen auf leicht kothiger Strasse habe ich eine Zugleistung gefunden, die zwischen 10 und 30 Kg. schwankte. Da die Belastung etwas mehr als 200 Kg. betrug, heisst das, dass die wirkliche Zugleistung ungefähr 5 bis 15 % der Belastung beträgt. In dem Versuche von Kerry, auf ebenem gepflasterten Boden, war die Zugleistung 5 bis 15 Kg. bei 180 Kg. Belastung = 2,5 bis 7,5 %. Alle in vorstehender Arbeit mitgetheilten Versuche wurden auf der Landstrasse ausgeführt, ich glaube berechtigt zu sein, das Minimum von 5 % der Belastung als Zugleistung in Rechnung zu stellen. Die von den Thieren in den einzelnen Versuchen geleistete Arbeit habe ich dadurch richtig gestellt, dass ich bei jedem einzelnen Versuche 1. die Arbeitsleistung des Thieres bei Fortbewegung seines eigenen Körpers auf dem zurückgelegten Wege und 2. den Arbeitswerth der Zugleistung getrennt berechnete. Für 1. wurde die Zahl der zurückgelegten Meter mit dem Gewichte des Thieres und mit 0,1603 multiplicirt, für die Berechnung von 2. wurde der zurückgelegte Weg in Meter mit der wirklichen Zugleistung, nämlich mit 5 % der in Kilogramm ausgedrückten Belastung multiplicirt und das Product gab die Arbeit in Kilogrammmetern.

Ich habe die Zugarbeit in dieser Rechnung der Steigarbeit gleichwerthig angesetzt, was auf Grundlage der Versuche von Zuntz unter der Wahrheit steht, da bei Steigarbeit der Sauerstoffverbrauch für 1 Kilogrammmeter 1,57 Ccm. mehr als in der Ruhe beträgt, während bei Zugarbeit der Mehrverbrauch per 1 Kg. M. 1,66 Ccm. O beträgt, also auch der Gesamtstoffumsatz

oder der Energieverbrauch für die Zugarbeit ein grösserer sein muss als für Steigarbeit.

Ich gebe nachstehend die corrigirten Werthe der Arbeitsleistung in den mitgetheilten Versuchen.

$$\text{I. } 26,8 \times 21\,000 \times 0,1603 = 90\,216$$

$$1) \, 3,75 \times 21\,000 \dots\dots = 78\,750$$

168 966 Kg. M. statt 153 503.

$$\text{II. } 26,7 \times 27\,000 \times 0,1603 = 115\,560$$

$$2) \, 3,75 \times 27\,000 \dots\dots = 101\,250$$

216 810 Kg. M. statt 217 250.

$$\text{III. } 26,8 \times 21\,000 \times 0,1603 = 89\,880$$

$$3) \, 3,75 \times 21\,000 \dots\dots = 78\,750$$

168 630 Kg. M. statt 237 997.

$$\text{IV. } 39,5 \times 27\,000 \times 0,1603 = 170\,959$$

$$4) \, 5,47 \times 27\,000 \dots\dots = 147\,690$$

318 649 Kg. M. statt 248 865.

1. Tag.

$$\text{V. } 38,3 \times 27\,000 \times 0,1603 = 165\,766$$

$$5) \, 11,7 \times 27\,000 \dots\dots = 315\,900$$

481 666

2. Tag.

$$37,5 \times 27\,000 \times 0,1603 = 162\,303$$

$$6) \, 11,7 \times 27\,000 \dots\dots = 315\,900$$

478 203

Arbeitsleistung in beiden Tagen **959 869** Kg. M. statt 944 479.

Die corrigirten Werthe der Arbeitsleistung entsprechen also sehr annähernd den früher gefundenen, was so viel sagt, dass die beiden Fehler sich ungefähr die Waage halten, dass wahrscheinlich die Zugleistung ungefähr um so viel zu gross als der Arbeitswerth der Zugleistung zu klein angenommen wurde. Nur im Versuche III ist der corrigirte Werth der Arbeitsleistung kleiner als der früher gefundene, während er im Versuch IV grösser ist. Es hängt dies vielleicht damit zusammen, dass Versuch III bei sehr schlechtem Wetter, und in Folge dessen auf sehr kothiger Strasse ausgeführt wurde und die Zugleistung wahrscheinlich mehr als 5 %

1, 2, 3) 5% des gezogenen Gewichtes von 75 Kg.

4) 5% des gezogenen Gewichtes von 109,5 Kg.

5, 6) 5% des gezogenen Gewichtes von 234,5 Kg.

der Belastung betrug, während im Versuche IV bei sehr schönem Wetter, daher auf sehr trockener Strasse, die Zugleistung wahrscheinlich weniger als 5 % der Belastung betragen hat.

Es war nicht meine Aufgabe, die exacte Grösse der Zugleistung eines Hundes zu ermitteln. Meine Versuche haben den einzigen Zweck, die Frage zu beantworten, ob der Energiewerth des in den Muskeln vorhandenen Glycogens auch nur annähernd für eine grössere Arbeit ausreichen könne. Nach der von mir gemachten Erfahrung, dass die Zugleistung des Hundes auf der Landstrasse sich zwischen 5 bis 15 % der Belastung bewegt, ist die für die Berechnung angenommene Zugleistung von 5 % gewiss eher zu klein als zu gross, und da ferner der Arbeitswerth dieser Leistung geringer angenommen wurde als der Wirklichkeit entspricht, stehen die gefundenen Ziffern der Arbeitsleistung wahrscheinlich nicht unbeträchtlich unter den Werthen der von den Thieren geleisteten Arbeit, und da der Glycogenbedarf für diese Leistungen, falls dieselben auf Kosten seines Energiewerthes ausgeführt werden sollten, im argen Missverhältnisse steht zu dem wirklich in den Muskeln vorhandenen Glycogenvorrath, bleibt die nothwendige Folgerung: dass das Muskelglycogen entweder gar nicht oder nur zum kleinsten Theile die Energiequelle für Muskelarbeit sei, im vollsten Umfange aufrecht stehen.

XXXIII.

Ueber die Einwirkung der Asphyxie auf die glycogene Function der Leber.

(Centralblatt für Physiologie vom 11. Mai 1901, Heft 3 u. Leyden-Festschrift 1901.)

Ich wollte erfahren, ob auch in der menschlichen Leber die Summe der Gesamtkohlehydrate, respective der Gesamtzucker grösser sei, als dem Leberzucker und dem aus dem Glycogen entstammenden Zucker entspricht. Ich wendete mich an den Vorstand des Institutes für gerichtliche Medicin an unserer Universität, Professor Kolisko, der auch mit der Section der zu polizeilicher oder gerichtlicher Obduction kommenden Leichen betraut ist, mit dem Ersuchen, mir einen Theil der Leber eines gesunden, durch einen Unfall getödteten Individuums zur Verfügung zu stellen. Schon in den nächsten Tagen erfüllte er meinen Wunsch in der freundlichsten Weise und schickte mir die Leber eines 16jährigen kräftigen Burschen, der, durch ausströmendes Kohlenoxydgas vergiftet, todt aufgefunden worden war. Die Untersuchung der Leber frappirte mich dadurch im höchsten Grade, dass dieselbe auffallend geringe Mengen von Glycogen enthielt. Ich bezog diesen Befund auf die Vergiftung.

Schon nach wenigen Tagen wurde mir Gelegenheit, die Leber eines gesunden 18jährigen Mädchens zu untersuchen, welches gleichfalls viele Stunden in einem Raume zugebracht hatte, in welchem Kohlenoxydgas ausgeströmt war. Der Befund war hier noch eclatanter; die gefundene Zuckermenge war eine sehr geringe, und von Glycogen fanden sich nur Spuren. Nach Mittheilung von Prof. Kolisko war es zweifelhaft, ob in diesem Falle das Kohlenoxydgas den Tod verursacht hatte, da die spektroskopische Untersuchung des Blutes ein negatives Resultat gab und die anderen Reactionen

nur matt waren. Der Tod war in diesem Falle wahrscheinlich durch Sauerstoffmangel verursacht worden. Ich untersuchte nun zunächst die Leber eines kräftigen jungen Mannes, der an Erstickung zu Grunde gegangen war, und erhob hier genau denselben Befund wie bei dem Mädchen.

Da ich in Bezug auf die Leber von menschlichen Leichen keine Erfahrungen hatte, verschaffte ich mir die Leber eines kräftigen Individuums, das in anderer Weise plötzlich gestorben war (Erhängter). Der Befund war ein vollkommen anderer. Wie bei gut genährten Thieren waren Zucker und Glycogen reichlich vorhanden. Es war nur noch denkbar, wenn auch alle äusseren Bedingungen dem widersprachen, dass die früher erwähnten, durch Erstickung Gestorbenen längere Zeit vor ihrem Tode spärliche Nahrung aufgenommen hatten, und dass darauf der Leberbefund zu beziehen sei. Ich habe daher abermals zur Controle an zwei Hunden einen zehntägigen Hungerversuch und einen ebenso langen Fettfütterungsversuch angestellt. In beiden Fällen war der Zucker- und Glycogengehalt unvergleichlich grösser als in den Lebern der Erstickten. Ich habe endlich eine Reihe von Experimenten ausgeführt, bei welchen tracheotomirte Hunde in Folge von Athmung durch eine sehr enge Canüle hochgradig dyspnoisch wurden und nach kürzerer oder längerer Zeit dem Tode durch Asphyxie nahe kamen. Die erhaltenen Resultate stimmten vollkommen mit den an den Leichen von Erstickten beobachteten überein. Die nachfolgende Tabelle enthält die gewonnenen Thatsachen.

Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung sind, dass der Zuckergehalt in der Leber beträchtlich geringer ist als in der Norm, und dass das Leberglycogen nahezu ganz geschwunden ist. Der erste Theil des Befundes lässt sich erst dann richtig erfassen, wenn man ihn mit dem Befunde vergleicht, den man in den Lebern in gewöhnlicher Weise getödteter Thiere antrifft.

Die Leber enthält unmittelbar nach der Tödtung ungefähr 0,5 bis 0,6 % Zucker, je nachdem das Leberstück mehr oder minder schnell nach der Tödtung in kochendes Wasser eingetragen wird. In der Leber, die längere Zeit liegen bleibt, wächst der Zuckergehalt an und steigt in der Regel bis auf 3 % und darüber, das heisst: die überlebende Leber ist im Stande, ihre glycogene Function fortzusetzen, und da der Zucker nicht mehr durch den Blutstrom fortgeführt wird, häuft er sich in der Leber an. Bei den an Asphyxie Verstorbenen verhält sich die Sache anders.

Versuchs- nummer	Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in ‰	Glycogen in ‰	Gesamttzucker in ‰
I	Hund 10 Tage gehungert.			
	15 Minuten . . .	0,725	0,812	2,780
	24 Stunden . . .	1,250	0,447	2,940
	48 Stunden . . .	1,360	0,216	2,480
	72 Stunden . . .	1,700	0,200	2,585
II	Hund nach 10tägiger Fettfütterung.			
	Nach 15 Minuten .	1,36	1,05	5,300
	Nach 22 Stunden .	2,35	1,00	5,340
	Nach 46 Stunden .	2,67	0,97	3,900
	Nach 70 Stunden .	2,80	0,75	4,160
III	Menschliche Leber eines Erhängten.			
	Am 3. Tage . . .	2,00	3,82	8,85
	Am 4. Tage . . .	2,28	3,06	8,22
	Am 5. Tage . . .	2,48	3,01	7,45
IV	Knabe durch CO vergiftet.			
	Nach 48 Stunden .	0,980	0,100	1,37
	Nach 72 Stunden .	1,600	0,100	1,75
	Nach 96 Stunden .	1,200	0,040	1,63
V	Mädchen CO geathmet, Tod wahrscheinlich durch Erstickung.			
	Nach 48 Stunden .	0,325	0,043	0,570
	Nach 72 Stunden .	0,340	Spuren	0,847
	Nach 96 Stunden .	0,326	0,040	0,433
VI	Tod durch Erstickung (junger, kräftiger Mann).			
	Nach 54 Stunden .	0,615	0,085	1,30
	Nach 78 Stunden .	0,750	0,056	1,19
	Nach 102 Stunden .	0,612	0,065	0,88
VII	Hund durch 6 Stunden Asphyxie.			
	Nach 10 Minuten .	0,563	Spuren	1,55
	Nach 18 Stunden .	0,660	Spuren	1,56
	Nach 42 Stunden .	0,378	Spuren	1,08
	Blut aus der Carotis des noch lebenden Thieres im Strom geflossen, ganz schwarz. Gehalt an Zucker 0,314. — Glycogen im M. quadriceps minimal.			
VIII	Hund nach 1 Stunde Asphyxie plötzlich todt.			
	Nach 1 Stunde . .	0,915	0,115	1,56
	Nach 24 Stunden .	0,887	0,050	1,89
	Nach 48 Stunden .	0,833	0,052	1,64
IX	Hund nach 6stündiger Asphyxie getödtet, während des Versuches Klemme wiederholt stark gelockert.			
	Nach 10 Minuten .	1,09	0,265	2,69
	Nach 24 Stunden .	1,71	0,114	2,13
	Nach 48 Stunden .	1,82	0,131	2,75
	Blutzucker unmittelbar nach der Tödtung 0,384; Muskelglycogen 0,096.			

Die Lebern der menschlichen Leichen kamen erst nach 48 Stunden (oder später) zur Untersuchung. Eine normale Leber hätte um diese Zeit schon fast das Maximum ihres Zuckergehaltes gehabt; bei den Lebern der Erstickten finden wir um diese Zeit einen Zuckergehalt, welcher dem Gehalte der normalen Leber im Momente des Todes oder kurz nach demselben entspricht; und bei längerem Liegen der Leber steigt der Zuckergehalt nicht an. Noch eclatanter spricht sich dieses Verhalten in den Lebern der getödteten Hunde aus, insbesondere in Versuch VII; der kurz nach der Tödtung gefundene Zuckergehalt entspricht dem eines in gewöhnlicher Weise getödteten Thieres; aber während bei diesem der Zuckergehalt in der liegenden Leber ansteigt, finden wir in der Leber der erstickten Hunde auch nach 24 und 48 Stunden den Zuckergehalt nicht vermehrt.

Der Glycogengehalt ist auf ein Minimum gesunken, zuweilen ist dasselbe nur in Spuren vorhanden. Die bisherigen Beobachtungen lehrten, dass der Gehalt der Leber an Glycogen im engsten Zusammenhange mit den Ernährungsverhältnissen steht; dass z. B. bei Brot- und Zuckerfütterung die Glycogenmenge in der Leber bis auf 10 % ansteigen kann, dass dagegen bei Fettfütterung oder bei länger andauerndem Hunger dieselbe sehr herabsinkt. Aber selbst nach sehr lange fortgesetztem Hungern oder ebenso langer, ausschliesslicher Fettfütterung ist noch immer eine beträchtliche Menge Glycogen vorhanden. Der Glycogenmangel in den von mir untersuchten Lebern der an Asphyxie Verstorbenen ist geradezu verblüffend, und selbst bei der reichsten vorangegangenen glycogenbildenden Nahrung — Brot und Zucker — wurde Glycogen nicht oder nur in Spuren angetroffen. Diese beiden Thatsachen sind zu formuliren: **In den Lebern von Thieren, die durch längere Zeit asphyxirt waren, ist die Zuckerbildung sistirt und das Glycogen geschwunden.**

An den deletären Vorgängen beim Ersticken sind zwei Factoren betheiligt, erstens der Sauerstoffmangel und zweitens die gehemmte Ausscheidung schädlicher, direct vergiftender Gase. Es liegt nahe zu fragen: Welcher dieser Factoren veranlasst die über-raschenden Wirkungen auf die glycogene Function der Leber? Zahlreiche Beobachtungen liegen über die Einwirkung der Kohlen-oxydvergiftung vor, insbesondere über die durch dieselbe veranlasste Glycosurie. Die werthvollste Arbeit nach dieser Richtung ist die

von Senff¹⁾. Dieser hat in einer Reihe sehr sorgfältig ausgeführter Experimente Thiere mit Kohlenoxyd vergiftet und gefunden, dass in dem innerhalb 3 bis 4 Stunden ausgeschiedenen Harn 3 bis 5% Zucker enthalten sind. Er hat auch den Zuckergehalt des Carotisblutes vor und nach der Vergiftung untersucht und gefunden, dass dieser durch die Vergiftung auf das Zwei- bis Dreifache ansteigt. Er hat daraus auf veränderte Zuckerproduction in der Leber geschlossen. Ueber den Bestand des Zuckers und des Glycogens in der Leber hat er keine Untersuchungen gemacht.

Andere Beobachter konnten die Glycosurie als constante Begleiterscheinung der Kohlenoxydvergiftung nicht nachweisen. So wurde z. B. nach Litten²⁾ unter 16 Fällen von Kohlenoxydvergiftung nur 11 mal Glycosurie gefunden, und Fränkl und Garofalo³⁾ gelang es überhaupt nicht, auf experimentellem Wege durch Kohlenoxydvergiftung bei Hunden eine Glycosurie hervorzurufen. Den Widerspruch in diesen Beobachtungen suchten W. Straub⁴⁾ und W. Rosenstein⁵⁾ zu lösen durch Versuche, welche sie in dem Institute von Schmiedeberg anstellten, und welche über die Bedingungen des Auftretens der Glycosurie nach Kohlenoxydvergiftung und speciell über den Einfluss der Vergiftung, vorangegangenen Ernährung Aufschluss geben sollten. Senff hatte bereits ermittelt, dass bei einem Thiere, welches nach einer von Glycosurie begleiteten Vergiftung mehrere Tage gehungert hatte, eine erneuerte Vergiftung keine Glycosurie zur Folge hatte. Straub fand in einer Reihe von Versuchen, bei welchen die Hunde mit Fleisch gefüttert worden waren, ganz in Uebereinstimmung mit Senff, dass die Kohlenoxydvergiftung von Glycosurie begleitet war. Wenn dagegen statt der Fleischnahrung eine ausschliessliche Nahrung mit Brot und etwas Milch vorangegangen war, hatte die Vergiftung keine Zuckerausscheidung zur Folge. Dasselbe negative Resultat ergab sich auch, wenn der Brotnahrung Traubenzucker zugesetzt war. Auch die Fütterung mit Stärke und

1) L. Senff, Ueber Diabetes nach der Kohlenoxydathmung. Inauguraldissertation. Dorpat 1869.

2) Frerichs, Ueber Diabetes. Berlin 1884.

3) Molechott's Untersuchungen. Bd. 15.

4) Straub, Ueber die Bedingungen des Auftretens der Glycosurie nach der Kohlenoxydvergiftung. Archiv für exper. Pathol. und Pharmac. Bd. 38.

5) Rosenstein, Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Zuckerausscheidung bei dem Kohlenoxyddiabetes. Inaug.-Dissert. Berlin 1897.

mit Fleischextract hatte ein negatives Resultat, während die Verfütterung des Muskelfleisches, welchem die Extractivstoffe durch Kochen entzogen waren, ebenso die Verfütterung von Albumin und Leim, eine Meliturie zur Folge hatten. Zu ungefähr ganz gleichen Resultaten gelangte Rosenstein und beide schlossen aus den Ergebnissen ihrer Versuche, dass der nach Kohlenoxydvergiftung im Harn auftretende Zucker nur aus dem Eiweiss entstehe, und zwar „sowohl aus verfüttertem als auch aus dem vom Körper abgegebenen Eiweiss“ (Straub). Aus Rosenstein's Versuchen, die sich mit denen von Straub decken, geht noch hervor, dass nach Zufuhr der in Alkohol löslichen, aus Fibrin durch Pankreasverdauung gewonnenen Verdauungsproducten unter dem Einflusse der Kohlenoxydvergiftung eine Glycosurie zu Stande kommt.

Araki ¹⁾ hat nach 2 Richtungen Versuche angestellt. In der einen Reihe von Versuchen athmeten die Thiere in einem geschlossenen Kasten; die ausgeathmete Luft wurde durch Aetzkalilösung geleitet und nach Befreiung von Kohlensäure wieder in den Athemkasten zurückgeführt. In der zweiten Versuchsreihe wurden die Thiere durch Kohlenoxyd vergiftet. Die wichtigsten Ergebnisse der Versuche waren bei beiden Versuchsanordnungen: Ausscheidung von Zucker und Milchsäure, sowie von gerinnbarem Eiweiss mit dem Harn. In 3 Versuchen unter 10, die an Hunden in sauerstoffarmer Luft angestellt waren, fand Araki 3,4—3—2,5 % Zucker. Die Leber wurde 2 mal untersucht: in einem Versuche (die Untersuchungszeit nach dem Tode ist nicht angegeben) wurden 0,84 % Zucker gefunden, in einem zweiten Versuche wurden Zucker und Glycogen nicht gefunden. Bei den mit Kohlenoxyd Vergifteten wurden im Harn gleichfalls Zucker und Milchsäure gefunden, die Quantität des ersteren nicht bestimmt. Nach 3 Curarevergiftungen wurde gar kein Harn ausgeschieden, der Blutzucker aus dem Herzen der todten Thiere (!) betrug 0,69 % und 0,6 % Zucker, In einer zweiten Arbeit ²⁾ hat Araki beide Versuchsreihen an Hunden und Kaninchen wiederholt und die Ergebnisse der ersten Serie bestätigt. Es wurden Zucker und Milchsäure durch die Nieren ausgeschieden. In dieser zweiten Serie wurde auch der Glycogengehalt der Lebern untersucht, und

1) T. Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glycose bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. für physiol. Chem. Bd. 15 u. 16.

2) T. Araki, Ueber die chemischen Aenderungen der Lebensprocesse in Folge von Sauerstoffmangel. Zeitschr. für physiol. Chem. Bd. 19.

bei Kohlenoxydvergiftung in 6 Versuchen an Kaninchen ein Glycogengehalt gefunden von 1,12—1,28—1,19—0,89 %, und 2 mal war der Glycogengehalt bei einem Hungerthiere und bei einem nach Kartoffelfütterung Null, bei Controlthieren, die in ganz gleicher Weise gefüttert waren, fand Araki 7,9—5,9 und 6,7 % Glycogen, was also auf die grosse Glycogenabnahme bei CO-Vergiftung hinweist. In 4 Versuchen, angestellt an 4 Kaninchen, die mit Brod und Kleie gefüttert waren, in sauerstoffarmer Luft, betrug der Glycogengehalt der Leber 2,5—2,8—1,4—1,2 %; während der Glycogengehalt bei dieser Nahrung 8 % betragen sollte. In der Hauptsache stimmen Araki's Resultate mit den meinigen überein, er hat bei CO-Vergiftung und bei Sauerstoffmangel eine sehr beträchtliche Abnahme von Leberglycogen gefunden. Dass die Uebereinstimmung keine vollkommene ist, das ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass Araki's Methode der Glycogengewinnung eine sehr mangelhafte war; es wurde die Leber nicht nach Külz's Methode mit Kali behandelt, sondern nur 2 mal extrahirt, eine Methode, die es überhaupt nicht gestattet, über quantitativen Glycogengehalt unter verschiedenen Bedingungen Aufschluss zu geben. Araki hat auch die Muskeln bei 2 Kaninchen, die mit Kohlenoxyd vergiftet waren, und bei 2 Kaninchen, die in sauerstoffarmer Luft geathmet hatten, auf den Glycogenbestand untersucht und 0,216—0,402—0,394 und 0,509 % gefunden, was von Araki als Glycogenabnahme gedeutet wird, während nach meinen zahlreichen Erfahrungen diese Menge mit dem durchschnittlichen Glycogengehalt der normalen Muskeln ziemlich übereinstimmt.

Araki hat auf Grundlage seiner Versuche es als erwiesen angesehen, dass bei ungenügender Sauerstoffzufuhr zu den lebenden Organen der Thiere die genannten Stoffe aus dem Blut in den Harn übergehen, und weil das Blut im normalen Zustande nur Spuren von Glycose (!) und Milchsäure enthält, ist nicht zu zweifeln, dass dieselben durch den Sauerstoffmangel veranlasst sind, aus den Organen in das Blut und von da in den Harn abzufließen. Die Ergebnisse der Versuche mit Sauerstoffmangel sollten den Beweis dafür liefern, dass auch die gleichen Ergebnisse, welche durch die Wirkung verschiedener Gifte hervorgebracht werden, nur auf die bei diesen Vergiftungen veranlasste Sauerstoffabnahme zu beziehen wären; so ist bei Kohlenoxydvergiftung durch die Verbindung des Kohlenoxyds mit dem Blutfarbstoff die Aufnahmefähigkeit der Blut-

körperchen für Sauerstoff behindert, bei Vergiftung mit Amylnitrit ist gleichfalls das Hämoglobin in seiner Aufnahmefähigkeit für Sauerstoff behindert. Verminderung der Sauerstoffzufuhr soll auch durch Curare und Strychnin veranlasst werden. Gegen die Beweiskraft der Versuche in sauerstoffarmer Luft für die Annahme, dass diese Sauerstoffarmuth die einzige Quelle aller durch diese Vergiftungen gefundenen Stoffwechselveränderungen sei, ist einzuwenden, dass auch in dem von Araki benutzten Apparate noch andere Schädlichkeiten auf die Versuchsthiere einwirkten. Ich habe in den vor sehr vielen Jahren zu ganz anderen Zwecken mit Nowak ¹⁾ ausgeführten Respirationsversuchen gefunden, dass unsere Thiere nach längerer oder kürzerer Zeit in dem Kasten erkrankten, bis es gelungen war, durch eine besondere Vorrichtung die Luft nicht bloss von der Kohlensäure, sondern von den bei der Respiration und Perspiration entstehenden organischen Stoffen und Dämpfen durch Verbrennung derselben in einer mit Kupferoxyd gefüllten Glühröhre zu befreien. Dass ohne Sauerstoffmangel auch eine Ausfuhr von Milchsäure durch den Harn beobachtet wird, hat Minkowski ²⁾ bei seinen Leberausschaltungsversuchen festgestellt, und ich habe in Versuchen ³⁾ mit Curare, mit Chloroform und mit Morphinum direct nachgewiesen, dass durch die Giftwirkung die Zuckerbildung in der Leber herabgesetzt ist, und wenn trotzdem der Blutzuckergehalt beträchtlich gesteigert ist, muss diese Steigerung auf die durch Giftwirkung gestörte Umsetzung bezogen werden.

Ich habe alle Curarisirungen mit einem guten Präparate und mit der von N. Zuntz ⁴⁾ geforderten richtigen Lungenventilation ausgeführt, es war in meinen Curareversuchen an Sauerstoffmangel als Ursache des hohen Zuckergehaltes des Blutes, dieser betrug 0,3—0,4 %, nicht zu denken.

Sehr interessante Versuche über die Beziehungen zwischen Zuckergehalt des Blutes und gestörter Sauerstoffzufuhr hat A. Dastre ⁵⁾ angestellt. Er liess Thiere durch eine Trachealcannüle

1) Seegen und Nowak, Versuche über die Ausscheidung von gasförmigem Stickstoff etc. Pflüger's Archiv für Physiol. Bd. 19. — Seegen, Studien über Stoffwechsel im Thierkörper. Berlin 1887.

2) Minkowski, Ueber die Ursachen der Milchsäureausscheidung nach der Leberextirpation. Archiv für exper. Pathol. und Pharmac. Bd. 3. S. 214.

3) Seegen, Zuckerbildung im Thierkörper. 2. Aufl. Berlin 1900.

4) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1884.

5) A. Dastre, De la glycaemie asphyxique. Progr. med. 1879 u. Compt. rend. de l'académie des sciences. T. 89.

abwechselnd in freie Luft oder in eine Glocke athmen, und bestimmte bei jeder dieser Athmungsweisen den Blutzuckergehalt. Beim Athmen in freie Luft war der Zuckergehalt des Blutes 1,28 ‰, nachdem das Thier $\frac{1}{4}$ Stunde in die Glocke geathmet hatte, war der Blutzucker auf 2,5 ‰ gestiegen, er sank wieder beim Athmen in freie Luft, um beim Athmen in die Glocke wieder zu steigen. In einem anderen Versuche wurden auch die Blutgase mit dem Blutzuckergehalte verglichen. Beim Athmen in freie Luft: Blutzucker 2,1 ‰, Sauerstoff des Blutes 24 ‰, beim Athmen in die Glocke Blutzucker 4,0 ‰. Sauerstoffgehalt des Blutes 1,2 ‰. In einer 2. Versuchsreihe athmeten die Thiere in einer Glocke bei einem Atmosphärendrucke von 0,15–0,25 m. m. Hg. Auch da war nach kurzer Zeit eine Hyperglycaemie nachzuweisen. Bei lang dauernder Asphyxie von mehreren Stunden fand Dastre eine Blutzuckerabnahme. Cl. Bernard¹⁾ hat 3 Versuche an Karpfen ausgeführt, die beiden ersten kamen von der Markthalle, der eine war todt, der 2. erholte sich im Wasser vollständig, der 3. aus dem Bassin des Laboratoriums gezogen, war sehr frisch und lebhaft. Die beiden ersten enthielten weder Zucker noch Glycogen, während die Leber des 3. Karpfen reich an Zucker und Glycogen war. Nach Bernard waren die beiden zuerst untersuchten Karpfen durch ihren Aufenthalt ausser dem Wasser asphyxirt und dadurch war der Zucker- und Glocogenschwund veranlasst. Es wäre dieser Befund wichtig als Stütze für die von mir gefundenen Resultate. Leider waren aber auch andere Bedingungen verschieden, insbesondere die Ernährung, nur der 3. Fisch war durch 10 Tage reichlich gefüttert.

Der Beweis dafür, dass Beschränkung der Sauerstoffzufuhr die Ursache der veränderten glycogenen Function sei, ist durch manche Versuche erbracht, über das „Wie“ der Wirkung gehen die Ansichten weit auseinander. Dass ferner Beschränkung der Sauerstoffzufuhr nicht immer Hyperglycaemie zur Folge habe, beweisen die zahllosen Fälle hochgradiger Dyspnoe, die ohne Glycosurie verlaufen. Einer der interessantesten, hierher gehörigen Fälle wurde von Naunyn²⁾ beobachtet. Ein 40jähriger Mann litt sechs Wochen in Folge von Emphysema pulm. an schwerster Dyspnoe, nahm bei

1) Cl. Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie comuns aux animaux et aux vegetaux*. Paris 1879.

2) Naunyn, *Diabetes mellitus*. 1900.

ausreichender Fleischration viel Kohlehydrate auf, und es war keine Spur von Glycosurie nachzuweisen. In zwei anderen von Naunyn angeführten Fällen stärkster Dyspnoe war der Urin stets zuckerfrei, das Blut enthielt 0,13 und 0,17 % Zucker, was nach meinen Blutuntersuchungen an Gesunden¹⁾ der Norm entspricht. Mit Recht sagt Naunyn, dass für das Auftreten des Zuckers im Urin (nach Vergiftungen) andere Vorgänge im Körper als die Oxydationsstörung entscheidend sind.

Senff hat als Ursache für die Zuckervermehrung im Blute bei Kohlenoxydvergiftung und für die mit dieser einhergehenden Glycosurie eine durch das Gift gesteigerte Zuckerproduction angenommen. Der Beweis, den er für diese Annahme erbrachte, war der, dass er einem Thiere, welches durch Kohlenoxyd vergiftet werden sollte, Traubenzucker in eine Vene einspritzte, und dass nach der Vergiftung durch diese Einspritzung die Glycosurie nicht gesteigert wurde. Es konnte also, wie er meint, die Glycosurie nicht durch gehinderte Zuckerumsetzung veranlasst sein. Nachdem alle anderen durch die Vergiftung veranlassten Momente (wie gestörte Circulation, Muskelcontraction, Respirationshemmungen) ausgeschlossen werden, gelangt er zu der Anschauung, dass durch die Einwirkung des Giftes auf die Nerven die Zuckeranhäufung im Blute und die Glycosurie erfolge.

Eine mit meinen Beobachtungen wenn auch nicht ganz übereinstimmende, aber doch ziemlich analoge Beobachtung hat A. Slosse²⁾ gemacht an Hunden, deren Lebern durch Unterbindung der Art. coeliaca, mesenterica sup. und inf. die Blutzufuhr abgeschnitten war. Der Glycogengehalt betrug nach einer Reihe von Stunden 0,9 und 0,02 %. Der Glycogenschwund bei den aus der Circulation ausgeschalteten Lebern schliesst sich an jenen, den man bei ausgeschnittenen Lebern beobachtet, und Slosse fasst die beobachtete Thatsache in den Worten zusammen, es sei aus derselben der Schluss zu ziehen, dass im residuellen Leben (*la vie résiduelle*) das Glycogen rascher verschwindet als nach wirklich erfolgtem Tode. Warum dies der Fall ist? Slosse macht die „Anaerobie“ dafür verantwortlich, ohne ausreichende Beweise für diese Hypothese zu erbringen.

1) Seegen, Zuckerbildung im Thierkörper. 2. Aufl. Berlin 1900.

2) H. Slosse, De l'utilisation du Glycogène etc. Annales de la société royale des sciences medicales de Bruxelles. T. IV. 1897.

Alle die genannten Arbeiten sind also nicht im Stande, die in meinen Versuchen durch Erstickung in so eklatanter Weise aufgetretenen Erscheinungen in der Leber (Beschränkung der Zuckerbildung und gänzlicher Glycogenschwund) zu erklären. Ich möchte nur noch eine interessante Thatsache hier anführen: ich habe¹⁾ bei Reizung eines Muskels oder der diesen Muskel innervierenden Nerven einen nahezu vollständigen Schwund des Muskelglycogens nachgewiesen; auch die blossе Nervendurchschneidung hatte eine wesentliche Glycogenabnahme zur Folge. Die Abnahme des Glycogens im tetanisirten Muskel erfolgte auch an eurarisirten Thieren. Der Glycogenschwund ist in diesen Versuchen nicht durch die Arbeitsleistung des Muskels veranlasst; er steht offenbar mit der Nervenreizung und Durchschneidung in Beziehung.

Inwieweit diese Thatsachen zu jenen bei Erstickung ermittelten auf ähnliche causale Momente, auf Nervenreize oder auf Schädigung der Innervation hinweisen, darüber können nur weitere und ausgedehnte Versuche Aufschluss geben. Hier wollte ich nur auf die Gleichheit der in so hohem Grade überraschenden Thatsache des Glycogenschwundes und den zwei anscheinend so ganz verschiedenen Bedingungen hinweisen.

Vorläufig bin ich ausser Stande, zu begründen, was bei der Erstickung diese in so hohem Grade auffälligen Wirkungen (Sistirung der Zuckerbildung und Glycogenschwund) veranlasst. Ob die behinderte Sauerstoffzufuhr oder die Giftwirkung als solche die tiefgreifenden Störungen in der Leberfunction hervorrufen, ist noch nicht festzustellen. Aber schon jetzt geben die gewonnenen Versuchsergebnisse nach mehreren Richtungen werthvolle Aufschlüsse und Anregungen, und zwar:

1. Sie bilden einen weiteren interessanten Beleg dafür, dass die Zuckerbildung in der Leber an die Lebensenergie der Zelle geknüpft ist und nicht, wie man früher annahm, durch einen auch in vitro vor sich gehenden Process der Einwirkung eines diastatischen Leberferments auf das Glycogen veranlasst wird. Die Erstickung, sei sie durch den Sauerstoffmangel oder durch die nicht zur Expiration gekommenen giftigen Gase hervorgerufen, stört das Leben der Zelle oder vernichtet

1) Seegen, Muskelarbeit und Glycogenverbrauch. Du Bois' Archiv 1895—96.

dasselbe bei längerer Dauer, und darum ist die Function dieser Zelle gehemmt.

2. Während die zuckerbildende Function nicht ganz aufgehoben ist, finden wir, dass das Glycogen ganz oder nahezu vollständig geschwunden ist. Erfahrungsgemäss bleibt das Glycogen beim gesunden Thiere 24 bis 48 Stunden nach dem Tode in seinem Bestande unverändert, und nur bei zarten Thieren, wie bei Kaninchen, ist es labiler und bleibt nur wenige Stunden unverändert. Im Gegensatze zu dieser Erfahrung finden wir beim erstickten Thiere unmittelbar nach dem Tode das Glycogen aus der Leber verschwunden. Was mit demselben geschieht, ist für uns noch unaufgeklärt. Die entstandene Milchsäure könnte nur einen Bruchtheil des reichen Glycogenbestandes, welcher nach vorausgegangener Brod- und Zuckerfütterung vorhanden sein müsste, in Anspruch nehmen. Es ist dies ein neuer Beweis dafür, dass das Glycogen, wie ich dies auf Grundlage vieler anderer Thatsachen wiederholt ausgesprochen habe, seine eigenen Wege geht und an der Zuckerbildung nicht theilhaftig ist. Ein werthvoller Beleg für diese Anschauung ergibt sich aus den Versuchen von Straub¹⁾ und Rosenstein²⁾. Sie fanden bei Kohlenoxydvergiftung Glykosurie nur nach Fleischfütterung oder nach Verfütterung von stickstoffhaltigen Derivaten der Albuminverdauung, während bei Brod- und Zuckerfütterung diese nicht zur Erscheinung kam; der durch diese Nahrung unzweifelhaft gesteigerte Glycogenbestand war in Folge der Kohlenoxydvergiftung geschwunden, ohne dass derselbe eine zur Glycosurie führende Steigerung des Zuckergehaltes zur Folge gehabt hätte.

3. Eine werthvolle Bedeutung haben die gewonnenen Resultate für manche forensische Fragen. Französische Gerichtsärzte, unter diesen in erster Reihe der berühmte Professor der gerichtlichen Medicin in Lyon, A. Lacassagne und seine Schüler, haben die Befunde in der Leber, welche mit der glycogenen Function derselben in Zusammenhang gebracht werden, für die Lösung forensischer Fragen zuerst erkannt, und sind nur in der Verwerthung dieser Befunde zu weit gegangen.

1, 2) l. c.

2) A. Lacassagne et E. Martin, De la docimasia hépatique. Archives d'Anthropologie criminelle. T. XIV.

A. Lacassagne hat eine Methode ausgearbeitet, um rasch ohne grossen chemischen Apparat zu ermitteln, ob eine Leber Zucker und Glycogen enthalte oder nicht, er nennt diese Untersuchung „docimasia hépatique“, Leberprobe. Wenn die Leber einer Leiche weder Glycogen noch Zucker enthält, ist die Docimasia negativ, wenn diese beiden Substanzen vorhanden sind, ist die Docimasia positiv.

Nach Lacassagne und Martin besagt die negative Docimasia, dass der Tod nach schwerer Krankheit mit langer Agonie erfolgt sei. „Nach plötzlichem oder gewaltsamen Tode enthält die Leber reichlich Glycogen und Zucker“, die Docimasia ist positiv. L. und M. führen nun aus, welche wichtigen Aufschlüsse diese Docimasia zu geben vermag und belegen diese Ausführung mit zahlreichen Beispielen. Auf die höchst eigenthümliche physiologische Begründung des von Lacassagne formulirten „Gesetzes“ (Loi) möchte ich nicht eingehen, ich möchte auch nur erwähnen, dass die Methode¹⁾, nach welcher die Anwesenheit oder das Fehlen von Glycogen oder Zucker bestimmt wird, nicht exact genug ist, um für die Beantwortung von Fragen von so grosser Tragweite verwerthet zu werden. Die Resultate meiner Untersuchungen stehen im vollsten Widerspruche zu dem von L. auf Grundlage der Docimasia gefolgerten Gesetze, und zumal zu dem zweiten früher citirten Theile desselben. Ich fand bei CO-Vergiftung und bei Erstickung nur minimale Mengen von Glycogen, also eine Docimasia négative, und doch war dem Tode keine Agonie vorausgegangen.

1) Die Methode besteht darin, dass die fein geschnittene Leber durch kurze Zeit gekocht, direct mit Thierkohle versetzt und dann filtrirt wird; wenn das Filtrat milchig ist, beweist dies die Anwesenheit von Glycogen, wenn das Filtrat klar wie Wasser ist, besagt dieser Befund, dass kein Glycogen vorhanden ist. Wenn durch Fehling'sche Lösung rothes Kupferoxydul ausfällt, ist der Beweis für Anwesenheit von Zucker hergestellt. Lacassagne hat nicht berücksichtigt, dass die Leberzellen sehr viel Glycogen enthalten, welches sie nur durch stundenlanges Zusammensein mit Aetzkali bei höherer Temperatur hergeben, dass also trotz klaren Filtrates der Schluss auf Fehlen des Glycogens, also auf Docimasia négative, unberechtigt ist. Die Thierkohle hält sehr viel Zucker zurück und die Zuckerprobe kann also negativ ausfallen und doch Zucker in der Leber vorhanden sein. Ich habe, ehe ich diese Zeilen schrieb, einige directe Versuche mit Kalbslebern nach Lacassagne ausgeführt. Das Filtrat war vollständig wasserhell, gab mit Jodkaliumjodlösung keine Reaction und doch enthalten erfahrungsgemäss solche Lebern mindestens mehrere Procent Glycogen.

Für die Bedeutung des Gegensatzes will ich nur eines von den vielen von L. und M. mitgetheilten Beispielen anführen.

Die Leichenuntersuchung von zwei plötzlich verstorbenen Kindern wurde vom Gericht angeordnet, weil die öffentliche Meinung bestand, dass die Kinder erstickt worden waren. Die Untersuchung ergab eine Docimasia négative, daraus schlossen L. und M. auf einen Tod nach vorangegangener Agonie und gaben das Gutachten ab, dass die Kinder in Folge der herrschenden Masernepidemie gestorben waren.

Die weittragenden Schlüsse, welche L. und M. auf Grundlage der Docimasia hépatique gründen, sind gewiss nicht berechtigt. In meinen Fällen I, II, III war sicher keine lange Agonie vorangegangen und im Falle I war der Tod des früher ganz gesunden jungen Menschen nach $\frac{1}{4}$ Stunde erfolgt. Auch bei den Thierversuchen war nie eine Agonie vorhanden gewesen und in allen diesen Fällen war die Docimasia vollständig negativ. Es ist denkbar und fast selbstverständlich, dass bei protrahirter Krankheit Glycogen und Zucker aus der Leber schwinden, und man braucht nicht wie L. und M. es thun, zu der befremdenden Hypothese zu greifen, dass jede Agonie eine Vergiftung sei, „toute agonie est une intoxication“, das Leberglycogen sei das Antidot, und wenn dieses vernichtet sei, trete der Tod ein. Es liegt näher anzunehmen, dass bei protrahirter Krankheit das Glycogen schwindet, weil oft die Nahrungsaufnahme während langer Zeit auf ein Minimum beschränkt, oft durch viele Tage ganz unterdrückt ist. Aber zwischen solchen langen protrahirten erschöpfenden Krankheiten, welche den Tod herbeiführen und plötzlich erfolgtem Tode liegen noch viele Zwischenstufen und aus dem Vorhandensein mässiger Mengen Glycogen und Zucker ist der Schluss auf einen plötzlichen Tod gewiss ein unberechtigter. Wenn nun auch die weittragenden Folgerungen, welche die französischen Forscher auf Grundlage von Leberbefunden machen, noch nicht anerkannt werden dürfen, so steht es doch ausser Zweifel, dass aus dem Fehlen von Glycogen in der Leber in bescheidenen Grenzen wichtige Schlüsse auf die Todesart gezogen werden können.

Es ist nicht immer leicht auf Grundlage von anatomischen Veränderungen den Beweis der Erstickung zu erbringen, und in neuester Zeit wird den anatomischen Zeichen der Erstickung nahezu jeglicher Werth für die Diagnose abgesprochen. Ein so eclatanter Befund, wie es das vollständige oder nahezu vollständige Fehlen

des Glycogens in der Leber ist, wäre gewiss ein werthvolles Beweismaterial. Wenn ferner experimentell festgestellt würde, dass auch bei einer sehr rasch erfolgten Erstickung ein Glycogenschwund in der Leber nachzuweisen sei, und dass bei anderen plötzlichen Todesarten das Leberglycogen reichlich vorhanden ist, so würde nicht allein manche theoretische Discussion ihre volle Klärung finden, sondern es wäre das Verhalten des Leberglycogens auch von grossem praktischen Werthe für den Gerichtsarzt, und thatsächlich von der Bedeutung einer Docimasie hépatique, wenn auch in einem anderen Sinne als es Lacassagne und Martin meinten.

XXXIV.

Ueber Zuckerbildung in der in Alkohol aufbewahrten Leber.

(Sitzungsbericht der kais. Akademie der Wissenschaften in Wien.
Mathem.-naturw. Classe; Bd. CXI. Abth. III. October 1902.)

Ich hatte im vorigen Jahre überraschende Beobachtungen gemacht über Glycogenschwund an Lebern von Menschen, die plötzlich infolge von Asphyxie gestorben waren. Bei meiner Rückkehr nach Wien theilte mir Prof. Kolisko mit, es seien während meiner Abwesenheit interessante Fälle von plötzlichem Tode zur Untersuchung gekommen, bei denen mit Wahrscheinlichkeit Erstickung als Todesursache angenommen werden konnte. Es wäre von Interesse gewesen, die Lebern zu untersuchen, und dabei wurde die Frage angeregt, ob durch Convolviren der Leber in Weingeist der im Momente des Todes vorhandene Glykogen- und Zuckerbestand erhalten bleibe oder nicht, ob also eventuell eine spätere Untersuchung die glycogenen Verhältnisse, die im Momente des Todes bestanden, zur Darstellung bringen könnte.

Ich ging sogleich an das Studium dieser Frage. Die Hoffnung, dass der Alkohol den im Momente des Todes vorhandenen Zustand conservire, bewies sich rasch als trügerisch, aber ich gelangte zu Beobachtungen, die so interessanter Natur waren, dass ich glaube, dieselben den Fachgenossen mittheilen zu sollen.

Der Gang der Untersuchungen war folgender: Ein Thier (Hund) wurde getödtet, und unmittelbar nach dem Tode wurde ein Stück der Leber in der Fleischschneidemaschine zu einem Brei zerschnitten und von diesem Brei zwei gleich grosse Gewichtsmengen, etwa von 20 bis 30 Grm., in zwei Gefässe gegeben, in welchen Wasser siedete. In der einen Partie wurde der Zucker und in der anderen das Glykogen bestimmt. Zugleich mit den zwei ersten Stücken wurden zwei gleich grosse Gewichtsmengen des Leberbreis in

kleine Glasgefässe gegeben, die durch einen eingeschliffenen Glasstöpsel gut schliessbar waren, und in diesen Fläschchen wurde der Brei mit Alkohol von 95 % bis an den Rand übergossen. Im allgemeinen wurden auf 20 Grm. Leberbrei 18 bis 20 Ccm. Alkohol von 95 % aufgefüllt, so dass der Leberbrei sich unter einer Alkoholschicht von 2 bis 3 Cm. Höhe befand. Da es mir in meinen ersten Versuchen darum zu thun war, zu untersuchen, ob das im Momente des Todes vorhandene Glycogen sich unverändert erhalte, hatte ich, um eine glycogenreiche Leber zu bekommen, das Thier vorher durch 8 bis 10 Tage mit Brot und Zucker gefüttert. Meine stets geübten Untersuchungsmethoden auf Zucker und Glycogen will ich nur kurz erwähnen. Das eine für die Zuckeranalyse bestimmte Stück wurde, nachdem es zwei Stunden gekocht hatte, durch ein Sehtuch colirt, der auf dem Tuche zurückgebliebene Rückstand mit einem scharfen Löffel abgekratzt, in der Reibschale mit etwas Wasser verrieben, wieder mit heissem Wasser durch einige Minuten gekocht und dieser Vorgang so oft fortgesetzt, bis in der durch scharfes Abpressen der Leber gewonnenen Flüssigkeit, durch Fehling'sche Lösung keine Spur Zucker nachgewiesen werden konnte. Im allgemeinen ist ein 8- bis 10 maliges Auskochen des Leberstückes von 20 bis 30 Grm. bis zur völligen Extraction des Zuckers erforderlich. Da das Sehtuch von Zuckerlösung imbibirt ist, kann die Abpressungsflüssigkeit noch Zucker enthalten, wenn das Leberdecoet schon zuckerfrei ist, und zu unnützer Verlängerung der Procedur Veranlassung geben. Es ist daher zu empfehlen, dass vor der Abpressung in der Presse die letzte, etwa achte bis zehnte Abkochung durch ein frisches Tuch colirt wird. Die abgepresste Flüssigkeit, die mehrere Liter beträgt, wird auf dem Wasserbade bis auf etwa 100 Ccm. eingengt und zu einer gemessenen Menge, zu etwa 50 Ccm., die dreifache Menge 95procentigen Alkohols hinzugesetzt. Nach 24 Stunden wird der Alkohol abfiltrirt und der Rückstand mit Alkohol ausgewaschen, das mit Wasser verdünnte alkoholische Filtrat bis zum gänzlichen Verschwinden des Alkoholgeruches auf dem Wasserbade eingengt und in der gemessenen wässerigen Lösung der Zucker mittels Fehling'scher Lösung bestimmt.

Das zweite Leberstück wird eine Stunde gekocht, durch ein Sehtuch filtrirt, der Rückstand in der Reibschale verrieben, nochmals durch eine halbe Stunde verkocht, die Abkochung sammt dem Leberbrei dem früheren Filtrate zugesetzt und nach mässiger

Abkühlung auf je 10 g Leber 0,4 g Aetzkali zugesetzt, die Flüssigkeit durch 6 Stunden bei 60° auf dem Wasserbad erwärmt, die verflüssigte Masse stark durch Salzsäure angesäuert, durch Jodkaliumquecksilber die Eiweisskörper gefällt und filtrirt; dieses Filtrat ist oft wasserhell, nicht selten milchig getrübt. Zu dem fast ausnahmslos rasch durchlaufenden Filtrat wird die doppelte Menge von 90procentigem Alkohol zugesetzt. Durch den ersten Zusatz verschwindet die eventuell vorhanden gewesene milchige Trübung, bei weiterem Alkoholzusatz fällt das Glycogen aus. Nach 24 Stunden wird abfiltrirt der schön weisse Niederschlag gewaschen, derselbe nach Absaugung des Alkohols in 20 Cem. Wasser gelöst, mit verdünnter (10procentiger) Salzsäure (2 Cem. auf 10 Cem. Lösung) in eine Röhre gefüllt, diese zugeschmolzen und im Papin'schen Topfe durch etwa acht Stunden erhitzt und der aus dem Glycogen entstandene Zucker nach Fehling bestimmt. Ich übe diese Glycogenbestimmung zur Feststellung von Leber- und Muskelglycogen seit sehr vielen Jahren und habe zahllose Analysen ausgeführt, früher unter Controle gewogener Glycogenmengen. Ich habe diese Methode vollkommen verlässlich, allen Ansprüchen genügend befunden, Leber sowohl wie Muskel werden vollständig erschöpft, das gesammte Glycogen wird gewonnen und durch die Verzuckerung ohne Verlust bestimmt.

In den meisten Versuchen wurde auch der Gesamtzucker bestimmt, d. h. jener Zucker, welcher den vorhandenen Leberzucker und den aus in der Leber vorhandenen Kohlehydraten (glycogen und anderen, theilweise stickstoffhaltigen Kohlehydraten) hervorgegangenen Zucker repräsentirt. Es wurde zu diesem Zwecke eine gemessene Menge des eingeeengten wässerigen Leberextractes mit verdünnter Salzsäure in der zugeschmolzenen Röhre verzuckert und der Zucker mittels Fehling'scher Lösung bestimmt. Die Differenz zwischen Gesamtzucker und dem Leberzucker, nebst dem aus Verzuckerung des Glycogens erhaltenen Zucker, wird als Zuckerplus bezeichnet.

Versuche.

Versuch I. Der erste Versuch war, wie eingangs erwähnt, zu dem Zwecke angestellt, um zu ermitteln, ob in der unter Alkohol aufbewahrten Leber Zucker- und Glycogengehalt unverändert bleiben.

Ein mit Brot genährter Hund wurde tracheotomirt, eine Canüle eingeführt und in dem mit dieser Canüle verbundenen Schlauch

durch eine Sperrklemme der Luftzutritt allmählig auf ein Minimum eingengt. Nach etwa sechs bis acht Minuten war das Thier todt. Die rasch herausgenommene Leber wurde verkleinert, zwei Stücke nach etwa einer halben Stunde in kochendes Wasser eingetragen und auf Zucker und Glycogen untersucht. Zwei Stücke wurden gleichzeitig mit 95procentigem Alkohol übergossen und nach drei Wochen analysirt. Es wurde gefunden:

	Zucker in %	Glycogen in %
$\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode untersucht	1,27	3,46
3 Wochen Alkohol.	7,83	0,14

Dieses überraschende Resultat veranlasste mich, durch weitere Versuche zu ermitteln, ob das Ansteigen des Zuckergehaltes unter Alkohol constant sei.

Ich habe 18 Versuche angestellt; die meisten waren an Hunden ausgeführt, nur je zwei an Lebern von Kälbern und Ochsen. Die Hunde waren in der grossen Mehrzahl vor dem Versuche durch 8 bis 14 Tage mit Brot und Zucker oder mit Fleisch und Zucker gefüttert worden, nur drei hatten Fleisch und Fett zur Nahrung erhalten. Fast alle Hunde wurden aus bestimmten Gründen nach einer Tracheotomie durch Beschränkung der Luftzufuhr getödtet und die Leber rasch, meist nach wenigen Minuten, zur Analyse in siedendes Wasser gegeben. Die Lebern von Kalb und Ochs kamen 18 bis 36 Stunden nach dem Schlachten in unser Laboratorium. In den meisten Versuchen, zumal bei Hunden, wurde das normale Anwachsen des Zuckers in den 24 bis 48 bis 96 Stunden an der Luft gelegenen Lebern bestimmt und stets gleichzeitig mit dieser Bestimmung zwei Leberstücke in Alkohol gelegt und für eine spätere Analyse aufbewahrt. Es sollte durch diesen Vergleich ermittelt werden, ob in den Leberpartien, in welchen die Zuckerbildung bereits vorgeschritten und selbst zum Stillstande gekommen war, unter Alkohol eine weitere oder energischere Zuckerbildung andauert. Endlich habe ich in einigen Versuchen vergleichende Analysen ausgeführt zwischen Leberstücken, die ich gleich lange an der Luft und in Alkohol liegen liess, und um diese Vergleichsanalysen auf längere Zeit ausdehnen zu können, habe ich den an der Luft liegenden Leberstücken einige Tropfen Formol zugesetzt und sie in sterilisirte Fläschchen eingeschlossen. Sollten Stücke derselben Leber zu verschiedenen Zeiten untersucht werden, wurden dieselben, um Gewichtsveränderung durch Verdunstung zu vermeiden, wie natürlich, alle gleichzeitig gewogen.

Ich lasse nun die bezeichnendsten Versuche folgen.

Versuch II. Hund mit Brot und Zucker gefüttert:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
1/2 Stunde	1,8	7,8	10,4	0,8
24 Stunden	5,5	2,7	9,7	1,5
48 „	4,6	2,1	10,3	2,6
72 „	4,1	2,1	9,2	3,0
Aus Alkohol nach 14 Tagen	7,4	0,1	11,4	3,9

Die Steigerung des Zuckers ist im Alkoholstücke sehr beträchtlich, ihr entspricht annähernd die Glycogenabnahme. Bedeutende Steigerung des Zuckerplus.

Versuch III. Hund, ausschliesslich Fleischnahrung:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
1/2 Stunde	1,8	4,06	9,8	4,0
24 Stunden	4,29	0,76	7,6	2,6
24 „	4,35	0,57	6,9	1,9
Aus Alkohol nach 14 Tagen	4,4	0,06	5,5	1,1

In diesem Versuche Alkohol ohne Wirkung.

Versuch IV. Kalb:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
18 Stunden	4,4	5,4	14,6	4,8
48 Stunden später	4,5	5,6	13,7	3,6
Aus Alkohol nach 20 Tagen	5,7	4,2	17,1	7,2

Im Alkoholstücke beträchtliche Zuckerzunahme bei entsprechend gleicher Glycogenabnahme. Sehr beträchtliche Zunahme des Zuckerplus.

In zwei Versuchen mit Ochsenlebern (Versuch V und VI), die 20 bis 30 Stunden nach Tödtung zur Untersuchung kamen, enthielt die unmittelbar untersuchte Leber wie jene aus Alkohol nach 17, respective 21 Tagen untersuchte Leber fast gleich viel Zucker. Im Versuche V direct 2,2 Z. mit 0,16 Gl. Im Alkoholstücke 1,8 Z., Spuren Gl., und im Versuche VI war der Zuckergehalt in

beiden Stücken 1,9 und Glycogen im direct untersuchten 0,14, im Alkoholstücke quantitativ unbestimmbare.

Versuch VIII. Kalb:

Zeit der Untersuchung	Zucker	Glycogen	Gesamt-	Zuckerplus
nach dem Tode	in %	in %	zucker in %	in %
30 Stunden	4,2	4,8	nicht	—
Aus Alkohol nach			bestimmt	
16 Tagen	5,2	4,7	—	—

Versuch X. Hund, Fleisch- und Zuckernahrung:

Zeit der Untersuchung	Zucker	Glycogen	Gesamt-	Zuckerplus
nach dem Tode	in %	in %	zucker in %	in %
Sogleich	1,0	2,9	6,2	2,3
Aus Alkohol nach				
8 Tagen	4,4	0,1	7,1	2,6

Beträchtliche Zuckerzunahme ohne entsprechenden Glycogenverlust.

Versuch XI. Hund, Nahrung Zucker und Fleisch:

Zeit der Untersuchung	Zucker	Glycogen	Gesamt-	Zuckerplus
nach dem Tode	in %	in %	zucker in %	in %
20 Minuten	1,2	3,3	8,4	3,9
Aus Alkohol nach				
4 Tagen	3,2	0,8	6,2	2,2
Luft nach 24 Stunden	2,7	2,6	6,8	1,5
Aus Alkohol nach				
14 Tagen	3,6	0,2	6,0	2,2
Luft nach 72 Stunden	3,1	0,8	6,2	2,3
Aus Alkohol nach				
16 Tagen	3,5	0,2	6,4	2,7

Unter Alkohol nur eine mässige Zuckerzunahme.

Versuch XII. Hund, Nahrung Brot und Zucker:

Zeit der Untersuchung	Zucker	Glycogen	Gesamt-	Zuckerplus
nach dem Tode	in %	in %	zucker in %	in %
Sogleich	0,65	4,8	6,4	0,9
Aus Alkohol nach				
8 Tagen	4,38	0,4	6,3	1,5
Luft nach 72 Stunden	2,70	1,7	5,0	0,6
Aus Alkohol nach				
16 Tagen	5,7	0,1	10,0	4,2

Durch Alkohol ein Anwachsen des Zuckers und des Gesamtzuckers auch in jenem Stücke, welches bereits drei Tage an der Luft gelegen hat.

Versuch XIII. Hund, Nahrung Brot und Zucker:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
Sogleich	0,4	4,1	7,2	2,7
Aus Alkohol nach 14 Tagen	4,0	0,2	6,7	2,5
Luft nach 96 Stunden	3,5	0,7	6,5	2,3
Aus Alkohol nach 18 Tagen	5,1	Spuren	12,6	7,5

Anwachsen des Zuckers, insbesondere des Gesamtzuckers in jenem Stücke, welches bereits 96 Stunden an der Luft gelegen war.

Versuch XIV. Hund, Nahrung Brot und Zucker:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
1 Stunde	1,1	8,7	16	6,1
Luft nach 48 Stunden	3,5	6,3	16,6	6,8
Aus Alkohol nach 48 Stunden	6,3	2,3	19,2	10,6
Luft, 7 Tage	5,8	3,9	18,2	8,5
Alkohol, 7 Tage	7,4	4,0	20,9	9,5

In diesem sehr interessanten Versuche waren gleich grosse Mengen Leber gleich lange an der Luft und in Alkohol gelegen, und bei letzteren ist der Zuckergehalt wie der Gesamtzucker beträchtlich, die Zuckerzunahme grösser als der Glycogenverlust.

Versuch XV. Hund, Nahrung Fleisch und Zucker:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
Sogleich	0,9	4,8	9,2	3,5
Formol, 5 Tage	4,8	2,3	10,3	3,2
Alkohol, 5 Tage	7,9	0,3	10,7	2,5

Unter Alkohol beträchtliche Zuckerzunahme, welcher der Glycogenverlust nicht entspricht.

Versuch XVI. Hund, Fleisch und Fettnahrung:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
Sogleich	0,5	Spuren	nicht untersucht	—
Formol, 3 Tage	1,0	Spuren	1,1	—
Alkohol, 3 Tage	1,2	0	1,7	0,5
Formol, 12 Tage	0,5	0	1,6	1,1
Alkohol, 12 Tage	0,8	0	1,6	0,8

Im Alkoholstücke die Zuckerbildung etwas grösser.

Versuch XVII. Hund, Nahrung Fett und Fleisch:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
Sogleich	0,9	1,78	2,68	0
Formol, 4 Tage	2,6	Spuren	3,2	0,6
Alkohol, 4 Tage	2,9	Spuren	3,5	0,6
Formol, 9 Tage	1,8	Spuren	2,3	0,5
Alkohol, 9 Tage	2,5	Spuren	2,3	0,2
Formol, 3 Wochen	3,4	Spuren	4,4	1
Alkohol, 3 Wochen	2,4	0	3,3	1,1

In diesem Versuche ist die Zuckerzunahme unter Alkohol minimal, nach langem Liegen ist der Zuckergehalt des Formolstückes grösser als jener des Alkoholstückes.

Versuch XVIII. Hund, Brot- und Zuckernahrung:

Zeit der Untersuchung nach dem Tode	Zucker in %	Glycogen in %	Gesamt- zucker in %	Zuckerplus in %
$\frac{1}{2}$ Stunde	1,3	6,2	11,7	4,2
Formol, 4 Tage	3,1	3,5	9,2	2,6
Alkohol, 4 Tage	4,6	0,8	11,5	6,1
Formol, 8 Tage	4,8	2,4	11,8	4,6
Alkohol, 8 Tage	4,7	0,7	10,2	4,8
Formol, 12 Tage	4,1	2,0	9,8	3,1
Alkohol, 12 Tage	5,2	5	10,9	5,2

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Versuche lassen sich in folgende Punkte zusammenfassen:

1. In den unter Alkohol aufbewahrten Leberstücken schreitet die Zuckerbildung fort.

2. Der Zuckergehalt in Alkoholstücken ist bedeutend grösser als in Stücken derselben Leber, die bis zum Aufhören der Zuckerbildung an der Luft gelegen sind. Aus zahlreichen Untersuchungen vieler Beobachter ist bekannt, dass der Zuckergehalt der Leber im Momente des Todes 0,5 bis 0,6 beträgt, dass der Zucker in der aus dem Körper ausgeschnittenen Leber sehr rasch anwächst, dass die grösste Zuckerzunahme auf die ersten 24 Stunden trifft, dass diese noch drei bis vier Tage anhält und ihr Maximum gewöhnlich nach drei Tagen erreicht hat. Dieses Maximum beträgt in der Regel zwischen 3 bis 4 %, ist nur selten 4 % und nur ganz ausnahmsweise etwas darüber. Nach drei Tagen ist die Zuckerzunahme sehr gering und zumeist nach vier Tagen eine Zuckerabnahme zu constatiren.¹⁾ Bei den unter Alkohol aufbewahrten Leberstücken habe ich mehreremale 7 % und ziemlich häufig 5 % und daüber Zucker gefunden. Diese grosse Zuckersteigerung wurde constatirt, a) wenn Leberstücke mit einander verglichen wurden, von denen das eine vom Momente des Todes bis zur Zeit, wo im allgemeinen das Maximum des Zuckers erreicht war, an der Luft gelegen hatte, während das andere vom Momente des Todes durch zwei bis drei Wochen unter Alkohol gestanden hat; b) wenn an der Luft gelegene, auf der Höhe der Zuckerbildung befindliche Leberstücke in ihrem Zuckergehalte mit solchen Leberstücken verglichen wurden, die in diesem Momente in Alkohol gelegt und daselbst durch längere Zeit gehalten wurden. Diese Thatsache besagt, dass, wenn die Zuckerbildung in der an der Luft liegenden Leber nahezu oder völlig abgeschlossen ist, durch das Einlegen in Alkohol die Zuckerbildung von neuem angeregt wird; c) in einer dritten Versuchsanordnung wurden Leberstücke an der Luft wie unter Alkohol durch gleich lange Zeit aufbewahrt und, um Fäulniss zu verhüten, wurden den an der Luft liegenden Stücken einige

1) Ich habe vor einer langen Reihe von Jahren an fünf Hunden Versuche ausgeführt, bei denen ich die Zuckerzunahme in folgender Progression nachgewiesen habe (Pflüger's Archiv. Bd. XXIV).

Versuchs- nummer	Zuckerzunahme in der ersten Stunde in %	Zuckerzunahme in den ersten 24 Stunden in %	Zuckerzunahme in den folgenden 3—5 Tagen in %
I	45,5	72,2	27,7
II	39,4	80,8	20,1
III	40,0	66,0	34,0
IV	44,3	84,4	15,4
V	67,7	99,7	Abnahme

Tropfen Formol zugesetzt. Der Zuckergehalt war in den Alkoholstücken wesentlich grösser; dafür sind bezeichnend die Versuche XIV, XV und XVIII.

Die Zuckervermehrung ist nicht ausnahmslos in allen Versuchen bei den Alkoholstücken gefunden worden, aber doch in der sehr grossen Mehrzahl derselben. Erst eine weit grössere Reihe von Versuchen wird vielleicht darüber Aufschluss geben, wodurch diese Differenz in der Wirkung des Alkohols veranlasst ist. Die wenigen negativ ausgefallenen Analysen betreffen solche Lebern, bei welchen überhaupt verhältnissmässig wenig Zucker und wenig Glycogen vorhanden war, so bei Ochsenlebern, wie bei den Lebern jener Hunde, welche mit Fett gefüttert waren.

3. Die Glycogenabnahme schreitet in den unter Alkohol befindlichen Leberstücken fort und ist bei Aufnahme der Analyse gewöhnlich ganz verschwunden. Eine mit der Zuckerzunahme parallel gehende Abnahme ist nur sehr selten nachzuweisen. In den einzelnen Versuchen ist die Zuckerzunahme grösser als der Glycogenverlust, und zuweilen beträgt dieselbe mehr, als überhaupt Glycogen vorhanden ist, so in den Versuchen I, XV u. a. Im Versuche XIV ist der Zucker von 1,14 auf 7,6 und das Glycogen von 8,7 auf 4,0 gesunken, während nach weiteren 7 Tagen Alkohol die Zuckerzunahme nur 0,2 beträgt und der Glycogengehalt von 4,0 auf 2,7 gesunken war.

4. In den mit Alkohol behandelten Stücken ist auch der Gesamttucker beträchtlich grösser als in den an der Luft gelegenen Stücken, d. h. es ist nicht bloss der Leberzucker angewachsen, sondern auch jenes Kohlehydrat, aus welchem bei der Behandlung mit Säure in der Wärme das Zuckerplus entstanden ist.

Sind wir im Stande, die gewonnenen Thatsachen zu deuten, vermögen wir nach unseren heutigen Anschauungen über die Zuckerbildung in der Leber uns eine Vorstellung über das „Wie“ der Wirkung des Alkohols zu machen?

Cl. Bernard hat bekanntlich den Leberzucker aus der Umwandlung des Leberamylums, des Glycogens, entstehen lassen. Diese Entstehungsweise zählt noch immer viele Anhänger. Stellen wir uns eine Weile auf diesen Standpunkt und fragen wir, wie wäre von demselben die durch die Einwirkung von Alkohol gesteigerte Zuckerbildung zu deuten. Man müsste annehmen, dass durch den Alkohol die Wirkung des diastatischen Leberferments gesteigert sei. Wir wollen für eine Weile das Vorhandensein eines

solchen Fermentes in der Leber als einwandsfrei nachgewiesen ansehen. Aber es galt immer als ausgemacht, dass Enzyme in Alkohol unlöslich sind, und es wurde sogar vorgeschlagen, diese Eigenschaft zur Trennung und Reindarstellung derselben zu benutzen. Erst neuere Beobachter haben nachgewiesen, dass diese Unlöslichkeit der Enzyme nicht so absolut sei, als man angenommen hat. So soll nach Kjeldahl Speichel in einer 9 % Alkohol enthaltenden Flüssigkeit noch diastatisch wirken, aber das amylytische Vermögen sei auf die Hälfte reducirt. Dastre, der sich mit der Frage über Löslichkeit von Fermenten in Alkohol und über die Wirkung solcher in Alkohol gelöster Fermente beschäftigt hat, fand das amylytische Ferment des Pankreas noch in 65 %igem Alkohol in geringem Grade löslich. Eine amylytische Wirkung kann mit Pankreasextract vom Schweine bei 15 % Alkohol erzielt werden und mit Extract von Hundepankreas auch bei höherem Alkoholgehalte, dagegen sind andere Fermente, speciell Blutfermente, sehr empfindlich gegen Alkohol und schon bei Anwesenheit von 5 % Alkohol unlöslich. Ich habe zahlreiche Versuche über Speichel- und Pankreasferment bei Anwesenheit von Alkohol gemacht und gefunden, dass die diastatische Wirkung derselben noch bei 75 % Alkohol nachweisbar ist, aber dass diese Wirkung mit der Zunahme des Alkoholprocentes sehr an Intensität abnehme und in sehr hochgradigem Alkohol nur noch minimal sei. Bei quantitativen Versuchen fand ich, dass die amylytische Wirkung von Pankreasferment bei einem Alkoholgehalte von 66,5 um ein Viertel verringert und dass die Wirkung von Speichelferment bei gleichem Alkoholgehalte auf die Hälfte gesunken ist.

Es wurde weiter ermittelt, welche Concentrationsänderung der Alkohol erfahren hat, der durch längere Zeit, 8 bis 14 Tage, mit der Leber in Berührung gewesen ist. Es wurden zu diesem Zwecke nach Ablauf dieser Zeit 10 bis 15 Ccm. abpipettirt, noch mit Wasser verdünnt und abdestillirt, bis aller Alkohol übergegangen war. Das Destillat wurde auf ein rundes Volumen gebracht, etwa 50 oder 100 Ccm., und der Alkoholgehalt in Volumprocenten bestimmt. Dieser betrug in den verschiedenen Versuchen 60 bis 80 %. Wenn wir annehmen, der ursprünglich 95 %ige oder absolute Alkohol wäre auf 66 % gesunken, wenn wir ferner annehmen, dass das hypothetische Leberferment in seiner amylytischen Wirkung sich gegen Alkohol in eben dem Maasse resistent verhalte wie Speichel und Pankreasferment, müsste doch sein amylytisches

Vermögen bedeutend verringert sein. Es soll dabei unberücksichtigt bleiben, ob nicht die Wirkungsfähigkeit der Enzyme schon vernichtet ist, ehe der Alkohol durch das Leberwasser verdünnt ist.

Nahezu gehemmt müsste die Zuckerbildung unter Alkohol sein, wenn dieselbe auf die Wirkung eines Blut- oder identischen Lymphfermentes (Bial) zurückzuführen wäre. Uebrigens haben, wie bereits erwähnt, viele meiner Versuche ergeben, dass die Menge des neugebildeten Zuckers zuweilen beträchtlich grösser war, als der Menge des zur Disposition stehenden Glycogens entsprach.

In neuerer Zeit kommt auf Grund zahlreicher Beobachtungen die Anschauung zum Durchbruche, dass der Leberzucker aus Eiweisskörpern entstehe. Als wichtigste Stütze für diese Anschauung wird die grosse Menge Zucker geltend gemacht, welche beim schweren Diabetes und Phloridzindiabetes aus dem Körper ausgeschieden wird. Es ist interessant zu beobachten, wie eine wissenschaftliche Wahrheit, wenn man ihr den Eintritt durch die Thür verschliesst, ihren Weg durchs Fenster erzwingt. Meine directen Versuche haben aus der Differenz zwischen dem Zuckergehalte des Pfortader- und dem des Lebervenenblutes und auf Grundlage der mindestens annähernd festgestellten Blutmenge, welche in einer Zeiteinheit die Leber durchströmt, es als unzweifelhaft festgestellt, dass sehr grosse Mengen Zucker in der Leber gebildet werden, Mengen, die so gross sind, dass z. B. bei einem Hunde, der ausschliesslich mit magerem Fleisch gefüttert wird, nahezu der gesammte Kohlenstoff dieser Nahrung für den zu bildenden Zucker in Anspruch genommen wird. An dieser experimentell festgestellten grossen Zuckerbildung wurde gemäkelt und dieselbe als Ausnahmsziffer auf Rechnung des operativen Eingriffes gesetzt. Durch Krankheit und Vergiftung musste erst die grosse Zuckerausfuhr ad oculos demonstrirt werden, aber nur die Ausfuhr kommt auf Rechnung des anomalen Processes; und zwar beim schweren Diabetes auf die durch die Krankheit gehemmte Umsetzung des Zuckers und beim Phloridzindiabetes auf die die Nieren lähmende Wirkung des Giftes. Auf die Zuckerbildung sind Krankheit und Gift ohne Einfluss, es kommt eben nur der normal gebildete Zucker zur Ausfuhr.

Zahlreiche physiologische Chemiker sind nun an der Arbeit, zu ermitteln, in welcher Form die Umbildung der Eiweisskörper in Zucker von statten geht. Viele meinen, dass nur solche Eiweisskörper, in deren Molecül ein Kohlehydratecomplex vorhanden ist,

das Material für die Zuckerbildung durch Abspaltung dieses präformirten Kohlehydrats bilden können. Mit vollem Rechte bemerkt Fr. Müller¹⁾ u. a., dass die grossen Zuckermengen, welche die schweren Diabetiker und die durch Phloridzin vergifteten Thiere liefern, auch bei günstigster Verwerthung nicht durch die Kohlehydratgruppe der Glycoproteide geliefert werden können, und dieser Einwand gilt, wie früher dargelegt, für die normale Zuckerbildung in der Leber. Es müssen sich andere Processe in der Leber abspielen, durch welche ein reicheres und in allen Albuminaten vorhandenes Material für die Zuckerbildung herbeigezogen wird.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, hatte ich gemeint, dass das wichtigste Verdauungsproduct aller Albuminate, das Pepton, das Material für die Zuckerbildung in der Leber bilde, und diese Anschauung fand ihre Stütze in Ernährungsversuchen, in Versuchen mit Peptoninjection in eine Mesenterialvene und in Versuchen, bei welchen lebend erhaltene Lebern mit Pepton zusammengebracht wurden. In allen drei Versuchsformen konnte eine Steigerung der Zuckerbildung in der Leber oder in dem Leberpeptongemische nachgewiesen werden. Aber die Schlüsse aus diesen Versuchen werden hinfällig, wenn es bewiesen ist, dass das Pepton als solches nicht in die Leber gelange. Die Forschung müsste an andere, aus der weiteren Eiweissverdauung hervorgehende Producte als Quelle für Zuckerbildung anknüpfen.

Fr. Müller spricht die Vermuthung aus, dass die Hexonbasen, respective das Leucin, das Material für diese Umprägung bieten. Ein kleiner Beleg zur Stütze dieser Anschauung wird durch die von Straub²⁾ und Rosenstein³⁾ gefundenen That-sachen geboten. Durch dieselben wurde in zeitlich getrennten Versuchen nachgewiesen, dass bei Hungerthieren, welche durch CO-Gas vergiftet wurden, keine Glycosurie auftrate, dass aber eine Zuckerausscheidung durch den Harn immer nachweisbar sei, wenn die Thiere Eiweissnahrung erhalten hatten, dass ferner die Glycosurie nach Kohlenoxydvergiftung auch auftrate, wenn die Thiere mit aus Fibrin durch Pankreasverdauung gewonnenen Verdauungsproducten gefüttert wurden.

1) Zeitschrift für Biologie. Bd. 42.

2) Straub, Ueber Bedingungen des Auftretens der Glycosurie nach Kohlenoxydvergiftung. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 38.

3) Rosenstein, Ueber Einfluss der Nahrung auf Zuckerausscheidung bei CO-Vergiftung. Inaug.-Dissert. Berlin 1897.

Wenn auch bis heute die Umwandlung von Eiweiss oder von dessen Derivaten in Zucker noch nicht gelungen, ist doch vorläufig gleichsam als Corollar der nicht mehr bezweifelten grossen Zuckerbildung festgestellt, dass Eiweiss, respective dessen Derivate, das wichtigste Material für die Zuckerbildung sei.

Wie können wir uns nun die Fortsetzung und die Steigerung der Zuckerbildung in der vom Körper abgetrennten Leber unter Alkohol zurechtlegen? Die nach dem Tode durch einige Tage vor sich gehende Zuckerbildung wurde als Function der überlebenden Leberzelle aufgefasst. Für diese Auffassung sprach die Thatsache, dass diese Zuckervermehrung in den ersten 24 Stunden nach dem Tode am stärksten ist und allmählig abnimmt, um nach drei bis vier Tagen zu erlöschen. Dafür schien auch zu sprechen, dass der Zuckergehalt in der excidirten Leber anwachse, wenn diese mit Blut übergossen und Luft durchgeleitet werde¹⁾. Es sollte durch das mittels Aspiration arteriell erhaltene Blut die Leberzelle functionskräftiger werden.

Die Erfahrung, dass auch in der mit Alkohol übergossenen Leber die Zuckerbildung fort dauere, ist mit dieser Auffassung nicht in Einklang zu bringen. Durch den Alkohol wird das Leben der Zelle gewiss nicht erhöht. Alkohol entzieht den Geweben Wasser, bringt das Eiweiss zur Gerinnung etc., aber während dadurch die Structur der Gewebe bis in ihre feinste Gliederung erhalten bleibt, wird zweifellos die Function eines Organes, soweit dasselbe an das Leben der Zelle und des Protoplasmas gebunden ist, vernichtet.

Die Fortsetzung der Zuckerbildung in dem mit Alkohol übergossenen Leberbrei kann nur so gedeutet werden, dass diese Zuckerbildung ein rein chemischer, vom Leben der Zelle unabhängiger Process sei und die Steigerung der Zuckerbildung unter Alkohol müsste man dahin auffassen, dass durch den Alkohol der chemische Vorgang der Zuckerbildung angeregt wird, oder dass durch denselben die allmähigen, nach dem Tode auftretenden, den Zuckerbildungsprocess schädigenden Einwirkungen beseitigt werden. Für die Feststellung der Natur dieser Schädlichkeiten finden wir in den vorstehenden Versuchen keinen Anhalt. Sollten es Bakterien sein, dann müssten dieselben durch Alkohol leichter getödtet werden als durch Formalin. Die Bedeutung der durch diese Versuche gewonnenen Thatsache liegt darin, darauf

1) Seegen, Zuckerbildung im Thierkörper etc. 2. Aufl. S. 132.

hinzuweisen, dass der Zuckerbildungsprocess in der aus dem Körper ausgeschnittenen Leber nicht an das Leben der Leberzelle gebunden ist. Rückschlüsse auf die Function in der lebenden Leber sind natürlich nicht gestattet. Wenn der Vorgang auch in der lebenden Leber rein chemischer Natur sein dürfte, weist doch schon der Umfang der Function im Vergleiche zu jenen, welcher in der ausgeschnittenen Leber, selbst auf der Höhe der postmortalen Zuckerbildung stattfindet, darauf hin, dass dort mindestens in Bezug auf die Energie des Processes noch andere Kräfte wirksam sind.

Ich hatte, nachdem die obige Abhandlung bereits abgeschlossen war, Gelegenheit, die Leber eines Verschütteten, die 6 Monate unter absolutem Alkohol gestanden hatte (50 Grm. unter 150 Ccm. Alk. absol.), zu untersuchen. Der gefundene Zuckergehalt war 0,5 %, der Glycogengehalt 0,9 %. Da dieser Zuckergehalt jenem entspricht, welchen die Leber im Momente des Todes enthält, musste man annehmen, dass der Zucker in der unter Alkohol gestandenen Leber sich nicht vermehrt hat. Dieser Befund stand im Gegensatze zu dem bei vielen der früher mitgetheilten Versuche gefundenen und stimmte mit der von mir, Dastre u. a. vertretenen Anschauung, dass nur die lebende, respective überlebende Zelle Zucker bereiten könne, überein. Bei der Wichtigkeit der Frage fühlte ich mich veranlasst, noch eine weitere Reihe von Versuchen zu machen. Ich war dazu umsomehr bestimmt, weil es sich herausgestellt hatte, dass die frühere Methode, den procentischen Alkoholgehalt der die Leber überschichtenden Flüssigkeit vor der Analyse festzustellen, keine zweckmässige gewesen war.

Es war, wie früher mitgetheilt, der procentische Alkoholgehalt der Conservirungsflüssigkeit mittels des Alkoholgehaltes des in einem bestimmten Verhältnisse verdünnten Destillates bestimmt worden; dieses Destillat enthielt aber, da nicht lange genug destillirt wurde, durchaus nicht die gesammte Menge des Alkohols. Aber auch an den nunmehr angestellten Versuchen, bei denen die verdünnte Conservirungsflüssigkeit bis zu zwei Dritteln des Volums abdestillirt wurde, wo also unzweifelhaft der gesammte Alkohol in das Destillat übergegangen war, konnte, wie durch Controlversuche mit verdünntem Alkohol ermittelt wurde, aus physikalischen Gründen (Contraction, respective Dilatation) der wirkliche Alkohol-

Tabelle.

Versuchsnummer und Art des Thieres	Zeit der Analyse	Aufbewahrung	Menge der Leber und des Alkohols	Zucker in Procenten	Glycoogen	Alkohol in Volumproc. von auf	Bemerkungen
I. Kalb	Nach 24 Stunden	An der Luft	30 Grm.	2,36	2,5		
			30 Grm. und 21 Cem.	3,5	0,93		
	Nach 14 Tagen	Unter absolutem Alkohol	50 Grm. und 150 Cem.	1,6	1,0		
II. Hund, 18 Tage mit Brot und Zucker ge- füttert, asphyxirt.	Nach einigen Minuten	An der Luft	30 Grm.	0,76	0,62		
			30 Grm. und 150 Cem.	2,34	0,1	98,8	85,75
	Nach 3 Wochen	Unter absolutem Alkohol	30 Grm. und 21 Cem.	1,4	Spuren	98,8	50,60

III. Mensch, am Boîus erstickt.	Nach 48 Stunden	An der Luft	30 Grm.	1,43	2,62				Nach 14 Tagen betrug der Alkoholgehalt im grösseren Gefässe 77,0%, im kleineren 45,0%.
	Nach 3 Wochen	Unter 95%igem Alkohol	50 Grm. und 150 Cem.	1,73	1,42	95	77,5		
			30 Grm. und 20 Cem.	2,3	1,03	95	42,2		
IV. Kalb	Nach 30 Stunden	An der Luft	30 Grm.	2,33	3,3				Nach 5 Tagen betrug der Alkoholgehalt im grösseren Gefässe 89%, im kleineren 63,2%.
	Nach 11 Tagen	Unter absolutem Alkohol	30 Grm. und 150 Cem.	3,7	2,84	98,8	86,25		
			30 Grm. und 18 Cem.	3,13	2,37	98,8	43,8		
V. Kalb	Nach 30 Stunden	An der Luft	30 Grm.	3,13	2,77				
	Nach 4 Tagen		30 Grm.	2,76	2,9				
	Nach 10 Tagen	Unter absolutem Alkohol	30 Grm. und 150 Cem.	2,47	2,49	98,8	92,75		
			30 Grm. und 20 Cem.	4,0	2,56	8,89	60,0		

gehalt nicht mit Genauigkeit ermittelt werden. Diese Ermittlung gelang indessen vollständig mit Hülfe des Geissler'schen Vaporimeters, und mit diesem sind in den in vorstehender Tabelle mitgetheilten Versuchen die Volumprocente des Alkohols in der Conservierungsflüssigkeit jedesmal vor der Analyse festgestellt worden.

Um auch zu ermitteln, ob und inwieweit der procentische Alkoholgehalt der Conservierungsflüssigkeit von Einfluss auf die Zuckerbildung in der Leber ist, habe ich die Versuche in der Weise angestellt, dass ich gleichzeitig mit dem Beginne der Analyse der an der Luft gelegenen Leber, zwei meist gleich grosse Mengen des Leberbreies unter Alkohol setzte, und zwar war die eine in einem grösseren Glase mit 150 Ccm. Alkohol und die andere in einem kleineren Gefässe mit 20 Ccm. Alk. absol. überschichtet. Beide Stücke wurden dann auch gleichzeitig analysirt.

In vorstehender Tabelle sind die Resultate der erhaltenen Versuche mitgetheilt.

Es war noch festzustellen, ob der unter Alkohol gebildete Zucker, wie der Leberzucker überhaupt, Glykose sei. Ich habe zu diesem Zwecke in einem Versuche (Versuch II) einen Theil der Zuckerpulverlösung in gewohnter Weise mit 10% iger Salzsäure in der zugeschmolzenen Röhre erhitzt und dann den Zuckergehalt dieser Lösung durch Titration bestimmt. Die ursprüngliche Zuckerpulverlösung wies einen Zuckergehalt von 2,34% auf, die der Röhre entnommene Lösung einen solchen von 2,21% — Differenzen, welche noch innerhalb der Fehlergrenze liegen.

In einem anderen Versuche (Versuch IV) wurde der Zucker mittels essigsäurem Phenylhydrazin in sein Osazon umgewandelt. Die gebildeten Krystalle wurden im Pyridin-Alkoholgemische nach C. Neuberg gereinigt; sie hatten das charakteristische, büschelförmige Aussehen des Glycosazons und der Schmelzpunkt lag bei 202°. Beide Versuche gaben die Bestätigung, dass der unter Alkohol gebildete Zucker Traubenzucker war.

Aus den vorstehenden Versuchen, insbesondere aus den Versuchen II und IV, ergibt sich, dass auch unter sehr hochprocentigem Alkohol die Zuckerbildung in der Leber fort dauert. Im Versuche II, bei 85% igem Alkohol, ist der Zuckergehalt von 0,7 auf 2,3 gestiegen und im Versuche IV von 2,3 auf 3,7, unter 86% igem Alkohol. Warum die Zuckerbildung zuweilen unter Alkohol von geringerem Procentgehalte im Vergleiche mit jener

unter hohem Alkoholgehalte vermehrt oder vermindert ist, weiss ich nicht anzugeben; vielleicht wird erst eine grosse Anzahl von Versuchen darüber Aufschluss bringen.

Die genannten Versuche sind auch weitere Belege, dass Glycogenabnahme und Zuckervermehrung nicht in voller Uebereinstimmung stehen, und es muss somit die Folgerung aufrecht erhalten bleiben, dass, mindestens in der überlebenden Leber, die Zuckerbildung weder auf Enzymwirkung, noch auf specifische Functionen der Leberzelle zu beziehen ist.

Ueber den Einfluss von Alkohol auf die diastatische Wirkung von Speichel- und Pankreasferment.

(Sitzungsberichte der kais. Akademie der Wissenschaften in Wien.
Mathem.-naturw. Classe; Bd. CXI. Abth. III. October 1902.

Zur Charakterisirung der Enzyme wird angeführt, dass dieselben in Wasser löslich, aber in Alkohol unlöslich sind, und diese Eigenschaft wird auch zur Reindarstellung derselben benützt. Durch eine Anzahl von Untersuchungen, von verschiedenen Forschern ausgeführt, wird dieses Axiom der Unlöslichkeit der Enzyme in Alkohol widerlegt. Die Enzyme sind in ihrem Verhalten gegen Alkohol nicht gleich; manche sind gegenüber von Alkohol sehr empfindlich und sind schon bei niederem Alkoholgehalt unlöslich, während andere noch in ziemlich hochgradigem Alkohol löslich sind.

Nach Kjeldahl ist Ptyalin in einer wässerigen Flüssigkeit, welche 9,3 % Alkohol enthält, löslich, aber die diastatische Wirkung dieser Lösung ist nur halb so stark wie die einer wässerigen Lösung. Pankreasdiastase soll nach Danilewski noch in 40 %igem Alkohol löslich sein, während Trypsin bei diesem Alkoholgehalt unlöslich sein soll.

Eingehende Untersuchungen über Löslichkeit der Enzyme in Alkohol hat Dastre¹⁾ ausgeführt. Er hat Alkohollösungen von 10, 20, 30, 35 bis 65 % gemacht, in eine jede dieser Lösungen erbsengrosse Pankreasstücke vom Schwein und vom Hunde gegeben und diese durch viele Tage in der Flüssigkeit maceriren lassen; durch zeitweiligen Alkoholzusatz wurde der procentische Gehalt der Lösungen an Alkohol erhalten; nach längerer Zeit („après

1) A. Dastre, Solubilité relative des ferments solubles dans l'alcool. Compt. rend. d. l. soc. biol. 47.

A. Dastre, Solubilité et activité des ferments solubles dans des liqueurs alcooliques. Ibid.

durée de macréation suffisante“) wurde decantirt und filtrirt, das Filtrat in zwei Hälften getheilt, die eine Hälfte im Wasserbade bei niederer Temperatur eingedampft und der Rückstand in Wasser gelöst; mit dieser Lösung, wie mit dem genuinen alkoholischen Filtrate wurden Digestionsversuche ausgeführt, und zwar sowohl proteolytische, wie amylytische.

Die Resultate fasst Dastre dahin zusammen:

1. Das proteolytische Ferment ist noch sehr wirksam mit den Extracten, die man mit 10 bis 40% Alkohol gewonnen und wieder in Wasser aufgelöst hat. Die an Alkohol reicheren Lösungen haben noch bemerkenswerthe Mengen Trypsin extrahirt, aber die Löslichkeit nahm von 40 auf 50 % Alkohol sehr ab und sank rapid in der Nähe von 50 %. Das alkoholische Filtrat des Pankreas vom Schwein ist im Maximum bei 15 % Alkoholgehalt wirksam und bei dem alkoholischen Filtrat vom Hundepankreas bis zu 22 % Alkohol.

2. Die amylytische Wirkung durch das alkoholische Filtrat ist vom Schweinepankreas noch bei 20 % Alkohol und beim Hunde noch in stärkerem Alkohol beträchtlich. „La digestion par la diastase pancréatique s'accomplit dans des liqueur alcoolisées jusqu'à 20 % pour le porc, et au delà (ferment du chien).“

Durch Dastre's Versuche ist also festgestellt, dass Pankreas-amylase in alkoholischer Lösung von 20 % Alkoholgehalt noch wirksam ist. Ueber die Grösse der Wirkung, verglichen mit jener einer Fermentwirkung in wässriger Lösung, liegt keine Beobachtung vor, ebensowenig über die Wirkung des Speichel-ferments in alkoholischer Lösung.

Ich hatte beobachtet, dass in einem Leberbrei, der mit Alkohol übergossen war, die Zuckerbildung energischer war und länger dauerte als in dem an der Luft gestandenen Leberbrei. Man konnte zunächst daran denken, dass eine stärkere Umsetzung des Leberglycogens stattgefunden habe. Ueber die Wirkungen des Leberferments in alkoholischer Lösung konnten schon darum keine Versuche angestellt werden, weil es bis jetzt noch niemandem gelungen ist, ein diastatisches Ferment aus der Leber zu extrahiren. Von einigen Forschern wird die Fermentwirkung der Leber auf ein diastatisches Blut- und Lymphferment bezogen. Dastre hebt ausdrücklich hervor, dass Blutfermente gegen Alkohol äusserst empfindlich sind und dass z. B. das Fibrinferment schon bei 4 bis 5%igem Alkohol unwirksam sei.

Ich wollte mir nun wenigstens über die Wirkung der beiden

bestgekannten im Thierkörper vorkommenden diastatischen Fermente in alkoholischer Lösung eine klare Vorstellung machen und habe zu diesem Zwecke eine Reihe von Versuchen angestellt, deren Ergebnisse ich im Folgenden mittheile.

Mit der ersten Serie der Versuche stellte ich mir die Aufgabe, zu ermitteln, bis zu welchem procentischen Alkoholgehalte Pankreas- und Speichelferment noch amylytisch wirken. Der Grad der Wirkung wurde bei diesen Versuchen noch nicht quantitativ festgestellt. Die Versuchsbedingungen waren folgende:

I. Versuche mit Pankreasextract. Ein wohlgewaschenes Pankreas vom frisch getödteten Hunde wurde in der Fleischschneidemaschine zu einem Brei zerkleinert und dieser in einer Reibschale mit Glycerin verrieben und das Gemisch durch 24 Stunden unter zeitweiligem Verreiben stehen gelassen; darauf wurde filtrirt und das fermenthaltige Extract für die Versuche benützt.

Es wurden 0,3 Grm. über SO_3 im Exsiccator aufbewahrtes Glycogen in Wasser gelöst und soviel absoluter Alkohol zugesetzt, bis die gewünschte Volumsconcentration erreicht war. Es wurde so gearbeitet, dass das Gemenge von alkoholhaltiger Glycogenlösung 80 bis 100 Ccm. betrug; dann wurden 8 bis 10 Tropfen Glycerinpankreasextract zugesetzt und in wohlverschlossenem Kolben in den Brutschrank gebracht.

1. 33 % Alkohol. Glycogen theilweise gefällt, ein Theil bleibt in opalisirender Lösung. Nach 24 Stunden mit Fehling'scher Lösung geprüft, die über der sehr starken Glycogenausscheidung stehende opalisirende Flüssigkeit reducirt sehr stark.

2. 40 % Alkohol. Nach 24 Stunden starke Reduction; nach 48 Stunden ist die dem Glycogenniederschlage überstehende Lösung wasserhell, klar. Dieselben Erscheinungen bei 50 % Alkohol.

3. 55 % Alkohol. Nach 24 Stunden sehr deutliche Reduction, die nach einigen Tagen stark ist; die gleichen Erscheinungen bei 60 und 65 % Alkohol.

4. 70 % Alkohol. Nach 24 Stunden minimale Reduction; nach 48 Stunden deutlicher.

5. 75 % Alkohol. Nach 24 Stunden minimale, nach 4tägigem Verweilen im Brutofen deutliche Reduction.

6. 80 % Alkohol. Nach 9tägigem Verweilen im Brutofen minimale Reduction; nach weiteren 14 Tagen schwache, aber deutliche Ausscheidung von Kupferoxydul.

7. 85—90—95 % Alkohol. Auch nach sehr langer Zeit keine Reduction.

II. In einer zweiten Versuchsreihe wurde die hydrolytische Wirkung von Pankreas- und von Speichelenzym bei Anwesenheit von Alkohol quantitativ bestimmt. Das Pankreasenzym war in Form von Glycerinextract der Mischung beigelegt, das Ptyalin in frischem, filtrirtem, gemischtem Speichel vom Menschen.

Für jeden Versuch wurden 0,25 Grm. Glycogen in Wasser gelöst und so viel absoluter Alkohol zugesetzt, bis eine Lösung von 100 Ccm. mit dem gewünschten Alkoholgehalt gewonnen war. Zu jeder der Proben wurden die gleichen Mengen Pankreasextract oder Speichel zugesetzt, die Mischung für 24 bis 48 Stunden in den Brutschrank bei 42° gesetzt, filtrirt, das Filtrat im Wasserbade zur Trockene gebracht, der Rückstand in 100 Ccm. Wasser gelöst und mit Fehling'scher Lösung der Zuckergehalt bestimmt.

Der Zucker wurde als Traubenzucker bestimmt, was den That- sachen nicht entspricht, da der durch Enzym erhaltene Zucker Maltose ist, aber für die Vergleichung der Grösse der hydro- lytischen Wirkung der Enzymlösungen bei verschiedenem Alkohol- gehalte der Lösungen ist es gleichgiltig, ob der Zucker als Trauben- zucker oder als Maltose bestimmt wird.

Die erhaltenen Resultate waren folgende:

a)	wässrige Lösung,	0,0 %	Alkohol	41,3 %	Zucker
b)	47,5 %	Alkohol		40,0	" "
c)	57,0	" "		38,3	" "
d)	66,5	" "		31,2	" "

Unter ganz gleichen Versuchsbedingungen (100 Ccm. Gesamtvolum, 0,0, 47,5, 57,0, 66,5 % Alkohol) wurden Versuche über die Wirkung des Speichelferments gemacht; es wurden jeder Probe 10 Tropfen filtrirten Speichels zugesetzt und 48 Stunden im Brut- ofen bei 42° digerirt, dann filtrirt, das Filtrat auf dem Wasser- bade abgedampft, der Rückstand in 100 Ccm. Wasser gelöst und mittelst Fehling'scher Lösung der Zucker als Traubenzucker bestimmt.

Es wurden erhalten:

a)	wässrige Lösung,	0,0 %	Alkohol	43,4 %	Zucker
b)	47,5 %	Alkohol		40,0	" "
c)	57,0	" "		38,0	" "
d)	66,5	" "		20,4	" "

Die Resultate meiner qualitativen Versuche sind in voller Uebereinstimmung mit jenen von Dastre; ich fand, dass das amylytische Pankreasextract noch bei hohem Alkoholgehalte in Lösung übergeht.

Wahrscheinlich ist, wie Dastre meint, das Wasser des Gemenges die Flüssigkeit, in welcher sich das Enzym löst. Die gleiche Löslichkeit wie für Pankreasenzym fand ich auch für das hydrolytische Ferment des Speichels. Bis zur Anwesenheit von 80 % Alkohol erfolgt noch immer eine diastatische Einwirkung auf Glycogen. Die quantitativen Versuche geben Aufschluss über den Grad der Beschränkung, welchen die Fermentwirkung durch den Alkohol erfährt. In der rein wässerigen Enzymlösung wurden 41 bis 43 % Zucker, als Traubenzucker berechnet, gebildet. Es stimmt die Ziffer sehr gut zu den Ergebnissen von Versuchen, welche ich vor einer langen Reihe von Jahren angestellt habe¹⁾. Ich fand damals die durch Speichel- oder Pankreasferment nach 24 bis 48 Stunden erhaltene Zuckermenge (als Traubenzucker berechnet) je nach der Höhe der Temperatur, bei welcher die Hydrolyse vor sich ging, zwischen 40 bis 50 % des umgewandelten Glycogens.

Die Anwesenheit von Alkohol schädigt die Wirkung der Fermente, und bei einem Alkoholgehalte von 66 % ist die amylytische Wirkung schon um $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ geringer und diese Wirkung nimmt, wie die quantitativen Versuche beweisen, stetig und rapid ab.

1) Seegen und Kratschmer, Ueber die Umwandlung von Glycogen durch Speichel- und Pankreasferment. Pflüger's Arch. f. Phys. Bd. XIX.

XXXVI.

Ueber ein in der Leber gebildetes stickstoffhaltiges Kohlehydrat, welches durch Säure in Zucker umgewandelt wird.

(Sitzungsberichte der kais. Akademie der Wissenschaften in Wien.
Mathem.-naturw. Klasse; Bd. CXII. Abth. III. Mai 1903.)

Cl. Bernard hat in der Leber Zucker nachgewiesen und ein zweites Kohlehydrat (Glycogen), welches durch Säure in der Wärme in Zucker umgewandelt wird. Ich habe gefunden, dass beim Erhitzen des Leberdekokts mit Säure in der geschlossenen Röhre eine Zuckermenge gebildet wird, welche grösser ist als die Summe des Leberzuckers und des aus dem Glycogen entstandenen Zuckers.

Ich habe diesen Thatbestand in einer sehr grossen Zahl von mir untersuchter Hunde- und Kalbslebern ausnahmslos gefunden. Einige Beispiele sollen diese Thatsache illustriren.

Thierart	Leberzucker	Zucker aus dem Glycogen	Zucker aus dem Leberdekokt	Zuckerplus
	in Procenten			
Hund	3,0	3,9	10,0	3,1
Hund	2,70	7,3	16,5	6,5
Kalb	3,53	6,9	15,0	4,5
Kalb	6,15	8,0	20,2	6,0
Kalb	4,2	2,9	17,2	10,0

Ich habe in jüngster Zeit nachgewiesen, dass die Zuckerbildung in der Leber auch unter Alkohol andauert¹⁾. Mit dem Zucker werden auch diese früher erwähnten Substanzen, welche

1) J. Seegen, Ueber Zuckerbildung in der unter Alkohol aufbewahrten Leber. Diese Sitzungsber. Bd. CXI. 1902.

durch Säure in Zucker umgewandelt werden, in der unter Alkohol befindlichen Leber gebildet. Ich lasse auch für diese Thatsache einige Belege folgen.

Thierart	Leber- zucker	Zucker aus dem Glycogen	Zucker aus dem Leber- dekokt	Zuckerplus
in Procenten				
Kalb:				
Leber in der Luft . . .	4,5	5,6	13,7	3,6
aus Alkohol nach 20 Tagen	5,7	4,2	17,1	7,2
Hund:				
nach 72 Stunden (Luft) .	2,7	1,7	5,0	0,6
aus Alkohol nach 8 Tagen	5,7	0,1	10,0	4,2
Hund:				
nach 96 Stunden (Luft) .	3,5	0,7	6,5	2,3
aus Alkohol nach 18 Tagen	5,1	Spuren	12,6	7,5

Wie diese Beispiele beweisen, ist das Zuckerplus kein unbedeutender Bestandtheil und übertrifft nicht selten an Grösse die Menge des Leberzuckers oder die des Glycogens.

Ich suchte nach den Substanzen, aus welchen dieser Zucker unter Einfluss von Säure und Wärme entstanden sein könnte. Ich dachte natürlich, dass es Kohlehydrate sein müssten, die zum Theile mit dem Glycogen aus schwächerem Alkohol ausfallen, die aber zum grösseren Theile erst aus Alkohol von hohem Procentgehalte zur Ausfällung gelangen. Das Leberdekokt wurde daher in folgender Weise behandelt:

Es wurde zuerst eine gemessene Portion mit so viel absolutem oder 95%igem Alkohol versetzt, dass der Alkohol circa 56% betrug, jene Grenze, bei welcher nach den Versuchen von M. Ch. Tebb¹⁾ alles Glycogen ausfällt. Zu dem Filtrate wurde nun soviel absoluter Alkohol gesetzt, bis der Alkoholgehalt auf 90% angestiegen war. Der Niederschlag, der sich zuerst aus dem schwächeren Alkohol gebildet hatte, war massenhaft und bestand zum grössten Theile aus den Eiweisskörpern und Glycogen; er war in Wasser unlöslich. Nachdem er so lange durch Alkohol gewaschen war, bis er keinen Zucker enthielt, wurde er mit einer gemessenen Menge Wasser diluirt, die gelbtrübe Flüssigkeit mit

1) M. Ch. Tebb, Journ. of Physiol. Vol. XXII.

10%iger Salzsäure bis zu 2% versetzt und in der geschlossenen Röhre erhitzt. Die gebildete Zuckermenge war grösser als dem aus Glycogen entstandenen Zucker entsprochen hätte; es war also schon ein Bruchtheil jener Substanz, welche das Zuckerplus bildet, durch den schwachen Alkohol mit dem Glycogen niedergefallen.

Die aus 95%igem Alkohol gefällte Substanz haftete dem Glase fest an, so dass nach längerem Stehen der Alkohol sehr gut abdekantirt werden konnte. Die Substanz war in Wasser mit schwachgelber Farbe vollständig löslich. Die gelöste Substanz wurde abermals durch 90%igen Alkohol gefällt, sehr gut mit Alkohol gewaschen und diese Procedur, Lösen im Wasser und Füllen durch Alkohol, so oft wiederholt, bis der zuletzt ablaufende Alkohol, auf dem Wasserbade eingedampft, die Fehling'sche Lösung nicht mehr reducirt und ich annehmen konnte, dass der etwa eingeschlossene Leberzucker ausgewaschen war. Der über Schwefelsäure getrocknete Niederschlag war ziemlich weiss, mit einem schwachen Stich ins Gelbliche, löste sich, wie erwähnt, in Wasser vollständig, war aber in Alkohol und Aether unlöslich, im Gegensatze zu Jecorin. Die wässrige Lösung reagirt neutral oder schwach sauer; sie reducirt die Fehling'sche Lösung; die Probe mit salzsaurem Phenylhydrazin fiel negativ aus. Die Elementaranalyse ergab, dass die Substanz reich an Stickstoff sei. Wenn dieselbe gelöst und mit 10%iger Salzsäure bis 2% versetzt, in einer geschlossenen Glasröhre durch 8 Stunden im Papin'schen Topf erhitzt wird, bildet sich Traubenzucker, welcher vollständig vergäht und mit Phenylhydrazin schöne Glucosazonkrystalle giebt. In einzelnen Proben wurden 90% der gelösten aschefreien Substanz als Zucker wiedergefunden; in den meisten Proben wurden nur ungefähr 70% des Gewichtes der gelösten Substanz als Zucker wiedergewonnen.

Die durch 90%igen Alkohol aus dem Leberextract gewonnene Substanz ist also dadurch charakterisirt, dass sie stickstoffhaltig ist, dass sie Kupferoxyd in alkalischer Lösung (oft nur schwach) reducirt und dass sie mit Säure in der Hitze in Traubenzucker umgewandelt wird.

So weit war ich in meinen früheren Untersuchungen gekommen¹⁾; es galt nun, diese Substanz zu reinigen und nach langen tastenden Versuchen ist dieses gelungen.

1) J. Seegen, Die Vorstufen der Zuckerbildung in der Leber. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1900.

Es handelte sich in erster Linie darum, die Substanz von Eiweisskörpern, wie von Glycogen vollständig zu befreien, da selbst die kleinste Beimengung derselben die Resultate wesentlich beirren musste. Wir hofften zuerst, die Substanz vollständig glycogenfrei zu erhalten durch Verzuckerung des Glycogens mittels Speichels oder mittels Pankreasextracts; aber diese Versuche führten nicht zum Ziele. Wir lösten eine mässige Menge Substanz in Wasser, setzten eines der genannten Fermente hinzu, und stellten das Gemenge für 48 Stunden in den Brutschrank bei 38°. Es hatte eine ausgiebige Verzuckerung stattgefunden. Die Lösung wurde durch Alkohol gefällt, es entstand eine reiche Fällung, der gebildete und mit Alkohol gut gewaschene Niederschlag wurde abermals in Wasser gelöst, der Lösung wieder Ferment zugesetzt und diese Procedur fünf bis sechsmal erneuert; aber auch dann konnte man die Substanz nicht vollständig glycogenfrei erhalten. Wir wendeten uns zunächst dahin, die Substanz von den Eiweisskörpern zu befreien und zu diesem Zwecke wählten wir Gerbsäure; dabei machten wir (Neimann) die glückliche Beobachtung, dass durch die Gerbsäure nicht bloss die Eiweisskörper, sondern auch das Glycogen vollständig gefällt wurden.

Somit war uns ein Mittel an die Hand gegeben, die Entfernung von Eiweiss und Glycogen in einer Portion vorzunehmen, und es wurde nunmehr so verfahren, dass das wässrige Leberdekot mit einer concentrirten Lösung reiner Gerbsäure versetzt wurde (es wurde von einem Einengen des Dekokts in flachen Schalen auf dem Wasserbade Abstand genommen, um einer möglichen Zersetzung der gesuchten Substanz bei diesem Prozesse vorzubeugen). Der durch Gerbsäure entstandene Niederschlag war flockig und voluminös, indessen setzte er sich, wenn nur die zur völligen Ausfällung absolut nothwendige Menge Tannin zugefügt wurde, schlecht ab und verhinderte wegen seiner colloidalen Beschaffenheit eine klare Filtration; erst wenn ein reichlicher Ueberschuss des Fällungsmittels hinzugesetzt wurde, konnte ein ungetrübtes, wasserhelles Filtrat erzielt werden. Dieses wurde im Vacuum bis auf eine geringe Menge abdestillirt und dann mit soviel absolutem Alkohol versetzt, dass die Flüssigkeit 90 procentig war. Hierbei fiel der gesuchte Körper in schönen, weissgelben Flocken aus, welche sich nach zwölfstündigem Stehen gut absetzten und sich glatt filtriren liessen. Diese Substanz war völlig frei von Eiweisskörpern sowohl wie von Glycogen, enthielt jedoch, wie wir nach einiger Zeit con-

statiren mussten, eine kleine Menge Gerbsäure, welche, wie oben gesagt, in einem bestimmten Ueberschuss dem Leberextract zugesetzt werden musste. Es war bei dem angewandten Verfahren vorausgesetzt worden, dass dieser Ueberschuss in dem zur Ausfällung der Substanz benutzten Alkohol gelöst bliebe. Dies war indessen nicht der Fall, und auch nach gutem Auswaschen und Verreiben mit warmem Alkohol, wie nach mehrmaligem Umfällen war die Substanz noch mit kleinen Mengen Gerbsäure verunreinigt. Um diese letzten Reste des Reagens zu beseitigen, haben wir ausserordentliche Schwierigkeiten überwinden müssen, welche wir des allgemeinen Interesses wegen im Folgenden kurz anführen wollen.

Ein Mittel zur völligen Ausscheidung der Gerbsäure schien in deren Ausfällung mittels Bleilösung gegeben zu sein. Es wurde also die gerbsäurehaltige Lösung der Substanz mit neutralem Bleiessig versetzt, von dem ausserordentlich grossen Niederschlage abfiltrirt und aus dem klaren Filtrat der überschüssige Bleiessig durch Schwefelwasserstoff in der Wärme entfernt. Die bleifreie Lösung wurde im Vacuum eingeengt und darauf mit Alkohol bis 90 % versetzt.

Die entstandene Fällung war jedoch gering und stand in keinem auch nur annähernden Verhältniss zu der Menge des Ausgangsmaterials.

Die Analyse ergab, dass grösstentheils anorganische, in Alkohol unlösliche Salze vorlagen, denen nur ein kleiner Rest organischer Substanz anhaftete.

Dasselbe Resultat lieferte ein Versuch, die Gerbsäure mittels Zinkacetats zu entfernen; das Verfahren war dasselbe wie bei der Bleifällung.

Nachdem so die Anwendung von Salzen der Schwermetalle nicht zum gewünschten Ziele geführt hatte, versuchten wir die Ausfällung der Gerbsäure mit Barythydrat. Das Filtrat dieser Fällung wurde zur Beseitigung des Barytüberschusses mit Schwefelsäure behandelt; die Ausfällung dieser im Vacuum eingeengten Lösung mit Alkohol zeigte neutrale Reaction und war völlig frei von Gerbsäure, der Aschegehalt betrug indessen 90,66 %.

Als wir nunmehr die Entfernung des überschüssigen Baryts mit Kohlensäure resp. Soda versuchten, erhielten wir nach dem Einengen im Vacuum eine so dunkelgefärbte Lösung, dass wir annehmen mussten, die Soda habe als Alkali gewirkt und eine

theilweise Zersetzung der Substanz herbeigeführt. Somit war auch Diese Methode unbrauchbar.

(Die Ursache für die Ergebnisslosigkeit der hier angeführten Versuche ist später durch die Erfahrung aufgeklärt worden, dass die Substanz selbst mit den zur Ausfällung der Gerbsäure benutzten Reagentien unlösliche Salze bildet, daher mitsammt der Blei- resp. Zink- oder Barytverbindung der Gerbsäure niedergeschlagen wurde und in der für die Alkoholfällung bestimmten Lösung gar nicht mehr vorhanden war.)

Ein befriedigendes Resultat ergab schliesslich die Anwendung von Hautpulver, mit dessen Hilfe eine quantitative Elimination auch der letzten Spur von Gerbsäure erzielt werden konnte, ohne dass eine Vermehrung von anorganischen Salzen zu befürchten war. Benutzt wurde ein Präparat, welches in der „Lehr- und Versuchsanstalt für Lederindustrie“ in Wien hergestellt wurde und welches der Director genannter Anstalt, Regierungsrath Eisner, uns in liebenswürdiger Weise zur Verfügung stellte. Dieses Hautpulver war zur Entfernung von anhaftendem Leim mit Chromalaun behandelt und mit lauwarmem, destillirtem Wasser so lange gewaschen worden, bis im wässrigen Auszug kein Eiweiss mehr nachzuweisen war. Dieses so präparirte, völlig reine Hautpulver wurde in feiner Vertheilung in die gerbsäurehaltige Lösung der Substanz eingetragen und durch häufiges Schütteln in der Kälte für eine gute Digestion gesorgt. Nach 24 Stunden wurde vom Hautpulver abgesaugt, das verbrauchte Material durch frisches ersetzt und diese Procedur so oft (zwei- bis dreimal) wiederholt, bis im Filtrate durch Eisenzlösung kein Tannin mehr nachzuweisen war (man kommt schneller zum Ziele, wenn man aus der Gerbsäurelösung den grössten Theil des Tannins mit krystallisirtem Eiereiweiss ausfällt. Der entstehende Niederschlag setzt sich gut ab und lässt sich durch Absaugen glatt entfernen. Den Rest der Gerbsäure beseitigt man im Filtrate durch das oben beschriebene Hautpulver in längstens 24 Stunden).

Nachdem wir auf diese Weise die Gerbsäure völlig beseitigt hatten, engten wir die Lösung der Substanz, welche durch die angeführten Manipulationen wieder auf ein grösseres Volumen gebracht worden war, im Vacuum auf eine kleine Menge ein und versetzten diese mit Alkohol bis 90%. Es fiel hierbei die gesuchte Substanz in völlig gerbsäurefreiem Zustand heraus; sie wurde abfiltrirt und gut gewaschen.

Aber auch diese Substanz haben wir nicht als völlig rein bezeichnen können. Nachdem wir nämlich ein sehr starkes Reductionsvermögen festgestellt hatten, während die früher gewonnenen gerbsäurehaltigen Substanzen, welche behufs Entfernung der Gerbsäure mit warmem Alkohol tüchtig verrieben und gewaschen worden waren, entweder nicht oder doch nur in geringem Grade reducirten, lag die Vermuthung nahe, dass noch ein Theil des Leberzuckers von der Substanz eingeschlossen wurde und von dem zur Fällung benutzten Alkohol nicht völlig aufgenommen war. Unterstützt wurde diese Vermuthung durch den Umstand, dass das Reductionsvermögen der Substanz sich zuweilen auf 25 % belief, also ausserordentlich gross war.

Den Beweis unserer Annahme, dass Traubenzucker als Verunreinigung vorliege, konnte indessen erst ein Versuch erbringen, das Osazon dieses Zuckers darzustellen. Es wurde zu diesem Zwecke eine gewogene Menge der Substanz mit der entsprechenden Menge essigsäuren Phenylhydrazins eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dieser Frist hatte sich ein dicker Krystallbrei in der klaren Lösung gebildet, welcher abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen wurde. Nach Neuberg im Pyridinalkoholgemisch umkrystallisirt, resultirten die charakteristischen, büschelartigen Krystalle des Glycosazons, dessen Schmelzpunkt mit dem des gebildeten Osazons ebenfalls identisch war.

Somit war der Beweis erbracht worden, dass die Substanz noch durch Leberzucker verunreinigt war, dessen Entfernung nunmehr unsere Aufgabe war. Ausgehend von der Erfahrung, dass Traubenzucker erst durch ammoniakalischen Bleiessig gefällt wird, während unsere Substanz bereits mit neutralem Bleiessig niederfällt, versuchten wir eine Trennung von anhaftendem Zucker in der Weise, dass wir die Lösung der Substanz mit neutralem Bleiessig behandelten.

Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, so lange mit destillirtem Wasser gewaschen, bis im Filtrate weder Blei noch Zucker nachzuweisen war und nach dem Verreiben im Mörser mit Schwefelwasserstoff in der Wärme zerlegt. Das Filtrat vom Schwefelblei wurde im Vacuum eingengt und mit Alkohol gefällt. Hierbei entstand aber nur ein kleiner Niederschlag, welcher durchaus in keinem Verhältnisse stand zu der Menge der angewandten Substanz. Es scheint daher, dass ein grosser Theil der Substanz erst mit ammoniakalischem Bleiessig ausfällt, mithin eine Trennung

vom Traubenzucker auf diesem Wege nicht möglich ist. (Von Interesse war es, zu constatiren, dass die nach dieser Methode gewonnene Substanz kein Reductionsvermögen aufwies — eine Bestätigung des schon durch die Osazonbildung erbrachten Beweises, dass die Reduction der Substanz auf mechanisch beigemengten Traubenzucker zu beziehen war.)

Nachdem so der Versuch, den Zucker durch eine Fällungsmethode abzuscheiden, kein befriedigendes Resultat geliefert hatte, mussten wir uns darauf beschränken, durch zahlreiche Waschungen und wiederholtes Abspritzen mit warmem Alkohol eine zuckerfreie Substanz zu erlangen. Der ablaufende alkoholische Auszug wurde von Zeit zu Zeit auf Zucker geprüft, und wir erzielten schliesslich einen völlig zuckerfreien Alkoholextract. Nunmehr war auch die Substanz als zuckerfrei zu betrachten.

Das auf solche Weise gewonnene Präparat halten wir für die reine Substanz; sie ist frei von jeder Spur Eiweiss, Glycogen, Gerbsäure oder Traubenzucker.

Wir versuchten nunmehr, die Löslichkeitsverhältnisse des Körpers festzustellen und digerirten zu diesem Zwecke vorerst einen Theil mit Wasser. Hierbei löste sich die Hauptmenge zu einer hellbraun gefärbten Flüssigkeit, eine geringe Partie jedoch blieb ungelöst und war auch durch Erwärmen nicht in Lösung zu bringen. Es wurde daher unter der Annahme, dass zwei Substanzen vorlägen, eine wasserlösliche und eine wasserunlösliche, von diesem ungelösten Theile abfiltrirt und so eine Trennung der beiden Körper vorgenommen.

Im Folgenden wollen wir zunächst nur vor der wasserlöslichen Substanz sprechen, um dann auch des Näheren auf den im Wasser unlöslich gebliebenen Körper einzugehen.

Die schwach sauer reagirende Substanz bildet, über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet, ein staubfeines, weissgelbes, hygroskopisches Pulver, welches sich mit etwas dunklerer Farbe völlig in kaltem Wasser löst, dagegen in Alkohol von 95 %, sowie in Aether ganz unlöslich ist. Sie enthält 5 bis 7 % Stickstoff (siehe die folgenden Analysen) und giebt in wässriger Lösung keine Biuretreaction. Von eiweissfällenden Stoffen, wie Millon's oder Brücke's Reagens, wird die Substanz nicht gefällt, dagegen ist die Molisch'sche Reaction mit α -Naphthol deutlich positiv. Mit Metallsalzen, wie Bleizucker oder Bleiessig, Silbernitrat, Zinkacetat, Barythydrat, bildet sie schwerlösliche, schöne

Verbindungen. Auch eine Pentose (oder Glycuronsäure?) ist in unserem Körper enthalten; er zeigt nach der Behandlung mit Orein und Salzsäure (Tollen'sche Reaction) mit grosser Deutlichkeit den charakteristischen Streifen im Spektroskop. Ueber die Reducionsfähigkeit der Substanz können wir zur Zeit ein entscheidendes Urtheil noch nicht abgeben; wir haben nur constatiren können, dass, wenn auch der zum Auswaschen des Zuckers benutzte Alkohol durchaus keine Reduction Fehling'scher Lösung mehr hervorrief, dennoch ein geringes Reducionsvermögen der in Wasser gelösten Substanz unverkennbar war. Ob diese minimale Reduction eine Eigenschaft der Substanz ist oder noch auf Spuren beigemengten Zuckers zu beziehen ist, müssen wir vorläufig noch dahingestellt sein lassen. Erhitzt man die Substanz mit zwei-procentiger Salzsäure 8 Stunden im geschlossenen Rohre, so resultirt zu 50—70 % ein stark reducirender Körper, welcher seinen Eigenschaften nach Traubenzucker ist. Seine Lösung giebt mit essigsauerm Phenylhydrazin ein Osazon, dessen Krystallform und Schmelzpunkt dasselbe als Glycosazon kennzeichnen. Beim Vergähren geht er vollständig in Kohlensäure und Alkohol über (Unterschied von Chitosamin etc).

Der der Substanz eigene Stickstoff ist in ihrer im Rohre mit Säure erhitzten Lösung als Ammoniak enthalten, welches sich beim gelinden Erwärmen mit concentrirter Kalilauge verflüchtigt. Auch die Pentose lässt sich in dieser Flüssigkeit noch deutlich nachweisen; nach der Vergährung ist sie verschwunden — wohl, weil sie nur in geringer Menge vorhanden ist und dann, wie Salkowski nachgewiesen hat, bei Gegenwart von Traubenzucker mitvergohren wird. Dass nur kleine Mengen Pentose vorhanden sind, lässt auch das Osazon erkennen, welches fast den genauen Schmelzpunkt des Glycosazons zeigt (202°).

Erwähnt sei schliesslich noch, dass diese Substanz von Fermenten des Pankreas oder Speichels nicht verändert wird, wie wir in einigen quantitativen Versuchen festgestellt haben.

Wir theilen nun im Nachstehenden die Analysen mit, welche mit der eben beschriebenen Substanz gemacht wurden. Sie wurde untersucht:

1. auf den Gehalt an Stickstoff (Kjeldahl));
2. auf die Menge des durch Säure im geschlossenen Rohr entstehenden Traubenzuckers;

3. auf den Bestandtheil an anorganischen Salzen (Aschebestimmung).

Versuch I.¹⁾

1. Stickstoff:

0,2923 Grm. (= 0,1542 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten
0,6 Cem. Normal- H_2SO_4 = 0,0084 Grm. N = **5,45 % N.**

2. Verzuckerung:

0,2740 Grm. (= 0,1445 Grm. aschefrei) Substanz, mit Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 33 Cem. aufgefüllt. 2 Cem. Fehling'scher Lösung verbrauchten 12,6 Cem. = 0,523 Grm. = **36,19 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0,2156 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,1019 Grm.
= 47.26% Asche.

Versuch II.

1. Stickstoff:

0,2710 Grm. (= 0,1758 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten
0,6 Cem. Normal- H_2SO_4 = 0,084 Grm. N = **4,77 % N.**

2. Verzuckerung:

0,6387 Grm. (= 0,4143 Grm. aschefrei) Substanz, mit Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 105 Cem. aufgefüllt. 2 Cem. Fehling'scher Lösung verbrauchten 9,9 Cem. = 0,212 Grm. = **51,1 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0,4533 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,1593 Grm.
= 35,14% Asche.

Versuch III.

1. Stickstoff:

0,3369 Grm. (= 0,2025 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten
7 Cem. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,0098 Grm. N = **4,84 % N.**

2. Verzuckerung:

0,2976 Grm. (= 0,1789 Grm. aschefrei) Substanz, mit Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 59 Cem. aufgefüllt. 2 Cem. Fehling'scher Lösung verbrauchten 10,9 Cem. = 0,108 Grm. = **60,36 % Traubenzucker.**

1) Die ersten acht Versuche sind mit solchen Substanzen gemacht worden, welche noch Spuren von Gerbsäure und Traubenzucker enthielten.

3. Aschebestimmung:

0,3089 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,1233 Grm.
= 39,91 % Asche.

Versuch IV.

1. Stickstoff:

0,4733 Grm. (= 3384 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten 11,7 Ccm.
Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,01638 N = **4,84 N**.

2. Verzuckerung:

1,0218 Grm. (= 0,7306 Grm. aschefrei) Substanz, mit Säure im
Rohr erhitzt, wurden auf 100 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling-
scher Lösung verbrauchten 4,9 Ccm. = 0,408 Grm. = 55,85 %
Traubenzucker.

3. Aschebestimmung:

0,7901 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,2253 Grm.
= 28,51 % Asche.

Versuch V.

1. Stickstoff:

0,8906 Grm. (= 0,6378 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten
23,1 Ccm. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,03234 Grm. = **5,06 % N**.
0,3293 Grm. (= 0,2329 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten
7,9 Ccm. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,01106 Grm. = **4,75 % N**.

2. Verzuckerung:

0,7940 Grm. (= 0,5614 Grm. aschefrei) Substanz, mit Säure im
Rohr erhitzt, wurden auf 100 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling-
scher Lösung verbrauchten 5,8 Ccm. = 0,344 Grm. = **61,27 %**
Traubenzucker.

3. Aschebestimmung:

0,5611 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,1644 Grm. =
29,29 % Asche.

Versuch VI.

1. Stickstoff:

0,2058 Grm. (= 0,1381 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten 4 Ccm.
Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,0056 Grm. N = **4,06 % N**.

2. Verzuckerung:

0,3150 Grm. (= 0,2115 Grm. aschefrei) Substanz, mit Säure im
Rohr erhitzt, wurden auf 52 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling-

scher Lösung verbrauchten 8,2 Cem. = 0,127 Grm. = **60,04 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0,2536 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,0834 Grm. = 32,88 % Asche.

Versuch VII.

1. Stickstoff:

1,0238 Grm. (= 0,7057 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten 28,3 Cem. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,0396 Grm. N = **5,61 % N.**

2. Verzuckerung:

0,7228 Grm. (= 0,4982 Grm. aschefrei) Substanz, mit Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 100 Cem. aufgefüllt. 2 Cem. Fehling-scher Lösung verbrauchten 7,3 Cem. = 0,274 Grm. = **54,99 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0,8023 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,2493 Grm. = 31,07 % Asche.

Versuch VIII.

1. Stickstoff:

0,0751 Grm. (= 0,0434 Grm. aschefrei) Substanz verbrauchten 1,7 Cem. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,00238 Grm. N = **5,48 % N.**

2. Verzuckerung:

0,3268 Grm. (= 0,1886 Grm. aschefrei) Substanz, mit Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 53 Cem. aufgefüllt. 1 Cem. Fehling-scher Lösung verbrauchte 4,4 Cem. = 0,120 Grm. = **63,63 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0,1043 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,0441 Grm. = 42,28 % Asche.

Die folgenden Analysen sind entweder von zuckerfreien, also völlig reinen Substanzen, oder von solchen gemacht worden, deren mechanisch noch beigemengter Zucker vorher durch Titration bestimmt wurde.

Versuch IX.

1. Stickstoff:

1,0238 Grm. (= 0,5341 Grm. asche- und zuckerfrei) Substanz verbrauchten 28,3 Cem. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,0396 Grm. N = **7,42 % N.**

2. Verzuckerung:

0,7228 Grm. (= 0,3771 Grm. asche- und zuckerfrei) Substanz, mit Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 100 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling'scher Lösung verbrauchten 7,3 Ccm. = 0,274 Grm. = **72,66 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0.8023 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,2493 Grm. = 31,07 % Asche.

4. Mechanisch beigemengter Zucker:

0,5792 Grm. (= 0,3993 Grm. aschefrei) wurden in Wasser gelöst und auf 34 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling'scher Lösung verbrauchten 7,0 Ccm. = 0,971 Grm. = **24,32 % Traubenzucker.**

Versuch X.

1. Stickstoff:

0,4990 Grm. (= 0,2912 Grm. asche- und zuckerfrei) Substanz verbrauchten 15,7 Ccm. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,0219 Grm. N = **7,54 % N.**

2. Verzuckerung:

0,7242 Grm. (= 0,4227 Grm. asche- und zuckerfrei) Substanz, mit Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 50 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling'scher Lösung verbrauchten 3,3 Ccm. = 0,303 Grm. = **71,68 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0,3331 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,1387 Grm. = **41,64 % Asche.**

Versuch XI.

1. Stickstoff:

0,6490 Grm. (= 0,4083 Grm. asche- und zuckerfrei) Substanz verbrauchten 16 Ccm. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,0224 Grm. N = **5,48 % N.**

2. Verzuckerung.

0,7976 Grm. (= 0,5003 Grm. asche- und zuckerfrei) Substanz, mit Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 63 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling'scher Lösung verbrauchten 4,6 Ccm. = 0,274 Grm. = **54,76 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0,5412 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,1996 Grm.
= **36,88 % Asche.**

4. Mechanisch beigemengter Zucker:

0,6814 Grm. (= 0,4301 Grm. aschefrei) Substanz wurden in Wasser
gelöst und auf 30 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling'scher Lösung
verbrauchten 3,6 Ccm. = 0,167 Grm. = **0,39 % Traubenzucker.**

Versuch XII.

1. Stickstoff:

0,6995 Grm. (= 0,4485 Grm. asche- und zuckerfrei) Substanz ver-
brauchten 17,7 Ccm. Zehntelnormal- H_2SO_4 = 0,0248 Grm. N
= **5,53 % N.**

2. Verzuckerung:

1,1304 Grm. (= 0,7248 Grm. asche- und zuckerfrei) Substanz, mit
Säure im Rohr erhitzt, wurden auf 50 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm.
Fehling'scher Lösung verbrauchten 2,6 Ccm. = 0,385 Grm.
= **53,12 % Traubenzucker.**

3. Aschebestimmung:

0,9966 Grm. Substanz ergaben nach dem Glühen 0,3543 Grm.
= **35,56 % Asche.**

4. Mechanisch beigemengter Zucker:

0,4494 Grm. (= 0,2896 Grm. aschefrei) Substanz wurden in Wasser
gelöst und auf 30 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling'scher
Lösung verbrauchten 6,5 Ccm. = 0,0923 Grm. = **0,32 %
Traubenzucker.**

Tabellarische Uebersicht.

Versuchs- nummer.	Stickstoff	Im Rohr entstan- dener Zucker	Asche- gehalt	Bemerkungen
I	5,45 %	36,19 %	47,26 %	} Substanzen, welche noch Spuren von Gerbsäure und Traubenzucker ent- hielten.
II	4,77	51,1	35,14	
III	4,84	60,36	39,91	
IV	4,84	55,85	28,51	
V	(4,75) 5,06	61,27	29,29	} Substanzen, welche noch Spuren von Gerbsäure und Traubenzucker ent- hielten.
VI	4,06	60,04	32,88	
VII	5,61	54,99	31,07	
VIII	5,48	63,63	42,28	
IX	7,42	72,66	31,07	} Gerbsäurefreie Substanzen, deren me- chanisch beigemengter Zucker ent- weder durch Auswaschen entfernt oder durch Titration bestimmt worden war.
X	7,54	71,68	41,64	
XI	5,48	54,76	36,88	
XII	5,53	53,12	35,56	

Nachdem wir nun diejenige Menge Traubenzucker, welche aus der Substanz durch Erhitzen mit Säure im geschlossenen Rohr aus der Substanz entsteht, ermittelt hatten, war es von Interesse, zu erfahren, ob die Ausbeute an unserer Substanz dem ganzen Zuckerplus entspricht, welches (siehe oben) bleibt, wenn man von der Menge der Gesamtkohlehydrate einer Leber den Leberzucker und den durch Verzuckerung des Glycogens entstandenen Zucker abzieht. Es wurde zu diesem Zwecke in einer Kalbsleber bestimmt:

1. die Menge des Gesamtzuckers,
2. die Menge des Leberzuckers,
3. die Menge des Glycogens,
4. die Menge des Traubenzuckers, welcher aus der Substanz entsteht, deren Ausbeute einem gewogenen Leberstücke entstammte.

I. Gesamt-Kohlehydrate:

30 Grm. Leber wurden auf 152 Ccm. extrahirt. Davon wurden 20 Ccm. in der Röhre mit Säure erhitzt und auf 62 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling'scher Lösung verbrauchten 6,9 Ccm. = **9,0 % Traubenzucker.**

II. Leberzucker:

50 Ccm. des Extractes von I. wurden mit 150 Ccm. Alkohol versetzt und nach dem Absitzen filtrirt. Das Filtrat wurde unter Wasserzugabe auf 59 Ccm. eingengt. 2 Ccm. Fehling'scher Lösung verbrauchten 4,3 Ccm. = **2,8 % Traubenzucker.**

III. Glycogen:

30 Grm. wurden nach Kütz-Brücke behandelt, mit Alkohol das Glycogen ausgefällt und dieses nach dem Auswaschen im geschlossenen Rohre verzuckert. Diese Lösung wurde auf 100 Ccm. aufgefüllt. 2 Ccm. Fehling'scher Lösung verbrauchten 2,8 Ccm. = **2,3 % Traubenzucker.**

IV. Substanz:

855 Grm. Leber wurden auf Substanz verarbeitet. Ausbeute 9,5 Grm. (= 1,1 %). Das Verzuckerungsvermögen belief sich auf 54,76 % (siehe Versuch XI), wonach der durch Verzuckerung der Substanz (9,5 Grm.) entstandene Traubenzucker (5,2 Grm.) sich auf **0,6 %** berechnet.

Da das Zuckerplus bei diesem Versuche $9,0 - (2,8 + 2,3) = 3,9 \%$ beträgt, durch unsere Substanz aber nur 0,6 % gedeckt werden, so müssen wir annehmen, dass noch andere verzuckerungs-

fähige Substanzen in der Leber enthalten sind, welche unserer Forschung bisher unzugänglich waren.

Wir wollen nun noch kurz einiges über die zweite Substanz mittheilen, welcher wir im Laufe unserer Arbeit begegneten. Sie ist ebenfalls in der Leber enthalten, die Methode ihrer Darstellung ist derjenigen der vorher beschriebenen Substanz analog. Es wird der wässrige Leberextract mit Gerbsäure behandelt, die überschüssige Gerbsäure durch Hautpulver entfernt, das Filtrat nach dem Einengen mit Alkohol gefällt. Der herausfallende Niederschlag, der noch beide Substanzen enthält, wird mit lauwarmem Wasser einige Stunden digerirt und, wenn der ungelöst gebliebene Theil sich gut abgesetzt hat, von diesem abfiltrirt. Auf dem Filter befindet sich jetzt die unlösliche Substanz (B), während die lösliche (A) in das Filtrat übergegangen ist.

Somit ist die Trennung der beiden Substanzen zwar vollzogen, indessen haften der Substanz B noch Spuren der löslichen Substanz an, zu deren quantitativen Entfernung wir folgendes Verfahren wählten.

Die Substanz wurde sammt Filter in einem Becherglase eine halbe Stunde mit Wasser von 80° behandelt, das Wasser abfiltrirt und gut nachgewaschen. Nun digerirten wir den Filterinhalt nochmals mit Wasser von der angegebenen Temperatur, setzten aber einige Tropfen starker Essigsäure hinzu. Hierbei ging die Substanz in Lösung und als diese nach dem Filtriren mit soviel Kalilauge versetzt wurde, dass die Reaction gerade alkalisch war, fiel die Substanz wieder in schönen, hellgelben Flocken heraus. Diese wurden auf dem Filter gesammelt und so lange mit warmem Wasser gewaschen, bis das Waschwasser neutral reagirte. Zur völligen Reinigung lösten wir jetzt die Substanz wieder in wenig essigsaurem Wasser, filtrirten und gaben soviel Alkohol hinzu, dass die Flüssigkeit 60procentig war. Schon bei dieser Concentration war die Ausfällung vollständig; sie bestand aus schneeweissen, gut absitzenden Flocken von neutraler Reaction.

Diese Substanz ist in Wasser vollkommen unlöslich und unterscheidet sich dadurch sowie durch ihren äusseren Habitus von der wasserlöslichen Substanz A. Auch ist sie schon in 60%igem Alkohol völlig unlöslich; sie enthält keinen Stickstoff, zeigt kein Reductionsvermögen und geht auch beim Erhitzen mit zweiprocentiger Salzsäure im geschlossenen Rohre nicht in Traubenzucker über. Ihre wässrige Lösung reagirt neutral; sie giebt

weder die Biuretreaction noch die Reaction nach Molisch. Die Orcin-Salzsäurereaction auf Pentose liefert ein negatives Resultat. Dieser Körper löst sich in essigsauem, besser noch in salzsaurem Wasser; giebt man zu dieser Lösung neutralen Bleiessig, so fällt eine sehr schöne Bleiverbindung heraus, aus welcher sich durch Zerlegung mit Schwefelwasserstoff die Substanz regeneriren lässt. Mit Silber, Zink, Baryt geht sie keine Verbindungen ein. Auch diese Substanz wird weder von Pankreas- noch Speichelfermenten angegriffen.

Diese zweite Substanz hat an dem Zuckerplus keinen Antheil. Die Natur derselben, ob und wie weit sie mit dem Zuckerbildungsprocess zusammenhängt, bleibt späterer Forschung vorbehalten.

Es war uns nun daran gelegen, festzustellen, ob diese beiden hier beschriebenen Substanzen schon als solche in der Leber vorhanden sind. Zu diesem Zwecke wurde 1 Kg. Kalbsleber zerhackt und in mehreren Portionen unter Zugabe von kaltem Wasser in einer Presse so oft und so lange ausgequetscht, bis in dem herauslaufenden Extract kein durch Jod nachweisbares Glycogen mehr überging. Dieser auf kaltem Wege gewonnene Leberextract wurde der üblichen Behandlung mit Gerbsäure unterzogen und nach dem Einengen im Vacuum die Ausfällung mit Alkohol bewirkt. Man erhielt nun auch hierbei die beiden Substanzen A und B, von denen A wiederum wasserlöslich, stickstoffhaltig und durch Säure in Traubenzucker umwandelbar war, während B in Wasser unlöslich und frei von Stickstoff war; auch wurde diese Substanz durch Säure in der Hitze nicht in Zucker umgewandelt. Da bei diesem Versuche von einer Behandlung des Leberextractes in der Wärme (über 30°) abgesehen worden war, so ist festgestellt, dass das von uns angewandte Verfahren, die Leber zum Behufe der Extraction wiederholt auszukochen, auf die Entstehung der beiden Substanzen ohne Einfluss ist.

Ich habe, wie eingangs dieser Abhandlung mitgetheilt, schon vor mehreren Jahren¹⁾ beobachtet, dass in dem Leberdekot neben dem Leberzucker und dem aus der Verzuckerung des Glycogens hervorgehenden Zucker noch ein weiteres und sehr beträchtliches Zuckerplus vorhanden ist. Auf der Suche nach dem Körper, der

1) J. Seegen, Ueber einige in der Leber vorhandene, durch Säuren in Zucker umwandelbare Substanzen. Centralblatt f. Physiologie. 1899. Heft 5. J. Seegen, Die Vorstufen der Zuckerbildung in der Leber. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1900.

dieses Zuckerplus liefert, fand ich eine stickstoffhaltige, durch Säure in der Hitze in Traubenzucker übergehende Substanz. Aber diese Substanz war noch unrein; sie enthielt Eiweisskörper, Glycogen und Traubenzucker beigemengt. Durch unsere Bemühungen ist es jetzt gelungen, ein völlig reines, stickstoffhaltiges Kohlehydrat darzustellen, welches zweifellos aus wirklichen Eiweisskörpern (wahrscheinlich den der Leber zugeführten Verdauungsproducten) gewonnen ist und im Gegensatze zu Chitosamin und ähnlichen Körpern durch Säure in der Hitze in Traubenzucker umgewandelt wird.



12-
2-
1

Gesammelte Abhandlungen

über

Zuckerbildung in der Leber

von

Prof. Dr. J. Seegen,

c. M. der kais. Academie der Wissenschaften in Wien.

Berlin 1904.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.

5.M.26.

Gesammelte Abhandlungen über Zu1904

Countway Library

AJL6624



3 2044 045 163 953